

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

### **① BLACK BORDERS**

- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2002-535023  
(P2002-535023A)

(43) 公表日 平成14年10月22日 (2002. 10. 22)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 B 5/145		G 0 1 N 21/35	Z 2 G 0 5 9
G 0 1 N 21/35		G 0 6 F 17/60	1 2 6 G 4 B 0 2 9
G 0 6 F 17/60	1 2 6	C 1 2 M 1/34	Z 4 B 0 6 3
// C 1 2 M 1/34		C 1 2 Q 1/54	4 C 0 3 8
C 1 2 Q 1/54		A 6 1 B 5/14	3 1 0
		審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 74 頁)	

(21) 出願番号 特願2000-594375(P2000-594375)  
(86) (22) 出願日 平成12年1月19日 (2000. 1. 19)  
(85) 翻訳文提出日 平成13年7月23日 (2001. 7. 23)  
(86) 国際出願番号 PCT/US 00/01378  
(87) 国際公開番号 WO 00/42907  
(87) 国際公開日 平成12年7月27日 (2000. 7. 27)  
(31) 優先権主張番号 60/116, 883  
(32) 優先日 平成11年1月22日 (1999. 1. 22)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)  
(31) 優先権主張番号 09/359, 191  
(32) 優先日 平成11年7月22日 (1999. 7. 22)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

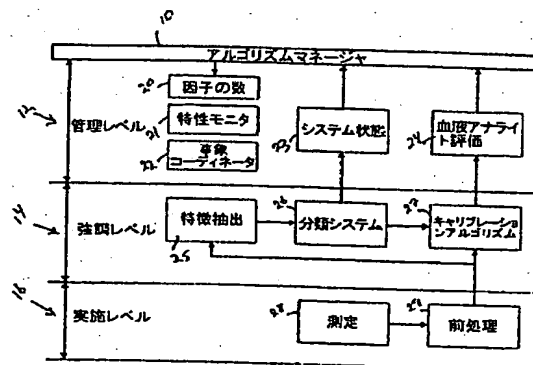
(71) 出願人 インストルメンテーション メトリックス  
インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 アリゾナ州 85284 テ  
ンビテクノロジー サークル 2085 スイ  
ート 102  
(72) 発明者 マリン ステファン エフ  
アメリカ合衆国 アリゾナ州 85042 フ  
ェニックス サウス フォース ストリ  
ート 16228  
(74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外9名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非侵襲的血液分析測定のためのシステムおよび方法

(57) 【要約】

インビボで皮膚組織の近赤外吸収スペクトル上で動作する、血液アナライタを非侵襲的に測定するためのインテリジェントシステム。階層的アーキテクチャはパターン分類エンジンを用いて、吸収スペクトルに現れた患者の構造的性質および生理学的状態に対してキャリブレーションを適合させる。サンプルの変動性の主要な起源に関するアプリアリナ情報を使用して、患者の一般的なカテゴリが確立される。種々のカテゴリに特異的なキャリブレーションスキームを適用することによって、分光学的干渉が低減され、改善された予測精度および俊約的キャリブレーションがもたらされる。二つの分類規則が開示される。第一の規則は、これらのクラスが相互に排他的であり、且つ種々の主題カテゴリに特異的なキャリブレーションモデルを適用することを仮定する。第二の規則は、キャリブレーションモデルおよび血液アナライタ予測を生じるために、ファジー集合理論を使用する。従って、各キャリブレーションサンプルは、そのクラスのメンバーシップに従って、二以上のキャリブレーションモデルに影響を及ぼす機会を有する。同様に、二



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 分光学的に干渉する化学種の同時変動、サンプルの不均一性、状態の変動、および構造的変動を補償するための方法であって：

測定の際に患者に最も適したキャリブレーションモデルを決定できる、インテリジェントパターン認識システムを提供する工程と；

クラスに分離された患者の代表的母集団の分光学的吸光度から、前記キャリブレーションモデルを作成する工程と；

構造および状態の類似性に基づいて前記クラスを定義する工程とを具備し、

前記クラス内での変動は前記クラス間での変動に比較して小さく、

現在の患者の段階および構造に関連する組織吸光度スペクトルの抽出された特徴によって、分類化が生じる方法。

【請求項2】 請求項1に記載の方法であって：更に、

構造および状態が同様の特徴を持ったNIR吸収スペクトルを生じる、患者の部分母集団またはクラスを定義する工程を具備し、

前記クラスは、サンプルの光学的特性および組成に関する変動の低下を導く改善された均一性を有する方法。

【請求項3】 インビボ皮膚組織の近赤外（NIR）吸収スペクトル上で動作することにより、血液アナライトを非侵襲的に測定するためのインテリジェントシステムであって：

前記NIR吸収スペクトルに現れた患者の構造的特性および生理学的状態に、キャリブレーションモデルを適合させるためのパターン認識エンジンと；

クラスに分離された患者の一般的カテゴリーに特異的なキャリブレーションスキームを適用することによって、分光学的干渉を低減するための手段とを具備し、

サンプルの変動性の主要な起源に関するアプリアリナ情報を用いて、患者の前記一般的カテゴリーを樹立する方法。

【請求項4】 請求項3に記載のシステムであって：前記パターン分類エンジンは、前記クラスが相互に排他的であると仮定する分類規則を適用し；前記パターン分類エンジンは、前記一般的な患者のカテゴリーに対して特異的なキャリ

レーションモデルを適用するシステム。

【請求項5】 請求項3に記載のシステムであって：前記パターン分類エンジンは、ファジー集合理論を使用してキャリブレーションモデルおよび血液アナライト予測を作成し；各キャリブレーションサンプルは、そのクラスメンバーシップに従って二以上のキャリブレーションモデルに影響する機会を有し；二以上のキャリブレーションからの予測がファジー解除により組合されて、最終的な血液アナライト予測を生じる方法。

【請求項6】 請求項1に記載のシステムであって：更に、

種々の生理学的状態にある患者の多様な母集団に亘って、血液アナライトを非侵襲的に測定するための手段と；

前記パターン分類エンジンは、患者の状態および構造に従って患者を分類し；

前記分光学的干渉を低減するための手段は、一以上の現存するキャリブレーションモデルを適用して血液アナライトを予測するシステム。

【請求項7】 インビボ皮膚組織の近赤外 (NIR) 吸収スペクトル上で動作することにより、血液アナライトを非侵襲的に測定するためのインテリジェントシステムであって：

機器から組織吸光度スペクトルを受取り、且つ基本的処理を実行する実施層と；

特徴抽出を実行する協調層と；

サンプルの状態および特徴を表す抽出された特徴に従って、患者を分類するために使用される分類システムとを具備し、

一以上の現存するキャリブレーションモデルからの予測を使用して、前記分類に基づくアナライト評価を形成するシステム。

【請求項8】 請求項7に記載のシステムであって：更に、

前記分類および血液アナライト予測を受信するための管理レベルを具備し、該管理レベルは前記評価の確実性に基づいて動作を行い、前記管理レベルは全てのアルゴリズム事象を調整し、前記クラスに基づいて特性をモニターし、必要に応じて規則を適合させ、システム状態に関する情報を保持するシステム。

【請求項9】 請求項7に記載のシステムであって、前記分類システムは相

互に排他的なクラスを使用するシステム。

【請求項10】 請求項7に記載のシステムであって、前記分類システムはファジー集合理論を適用して、二以上のクラスにおけるメンバーシップを可能にする分類子および予測規則を形成する

【請求項11】 請求項7に記載のシステムであって、前記機器は、透過法、拡散反射率法、または別の方法の何れかにより吸光度測定を実行するシステム

【請求項12】 請求項7に記載のシステムであって、前記スペクトルにおける必要な波長の数は標的アナライトと干渉化学種との間の相互相関の関数であり、個人および個人間での顕著な変動を伴う非侵襲的適用のために、全体のスペクトルを使用するシステム。

【請求項13】 請求項7に記載のシステムであって：更に、  
問題の信号に悪影響を生じることなく、ノイズおよび機器変動を減少させるスケーリング、正規化、スムージング、導関数、フィルタリングおよび他の変換のための前処理手段を具備するシステム。

【請求項14】 請求項13に記載のシステムであって、前記前処理  $x \in \mathcal{R}^N$  は、次式に従って決定される方法：

$$x = h(\lambda, m)$$

ここで、 $h: \mathcal{R}^{N \times 2} \rightarrow \mathcal{R}^N$  は前処理関数である。

【請求項15】 標的血液アナライトの濃度を評価するためのパターン認識方法であって：

新たなスペクトル測定を、組織吸光度スペクトルにおいて観察された構造および状態の類似性によって先に定義されたクラスに分類する工程を具備し、

前記クラスメンバーシップは何れのキャリブレーションモデルが最も正確らしいかを示し；

前記パターン分類法は、

特徴を抽出する工程と；

分類モデルおよび決定規則に従って前記特徴を分類する工程とを具備する方法

。 【請求項16】 請求項15に記載の方法であって、前記特徴抽出工程は、解釈に有用なデータの特定の側面または質を高める何れかの数学的変換である方法。

【請求項17】 請求項15に記載の方法であって、前記分類方法は、予め定義されたクラスとの類似性の尺度を決定するための手段を具備する方法。

【請求項18】 請求項15に記載の方法であって、前記決定規則は、決定エンジンによって計算された一組の尺度に基づいてクラスメンバーシップを割当てするための手段を含む方法。

【請求項19】 請求項17に記載の方法であって：更に、前記クラスは相互に排他的であり、且つ各測定には一つのクラスが割当てられることを想定した分類システムを提供する工程を具備する方法。

【請求項20】 請求項17に記載の方法であって：更に、相互に排他的でないファジー分類子を提供する工程を具備し、前記ファジー分類子は、サンプルが同時に二以上のクラスにおけるメンバーシップを有することを可能にし、各クラスにおけるメンバーシップの程度を示す0～1の数を与える方法。

【請求項21】 請求項15に記載の方法であって、前記特徴抽出工程は、解釈のためのサンプル測定値の質または側面を向上させて、組織測定部位の構造的特性および生理学的状態を簡潔に表現する何れかの数学的変換を含み、得られた一組の特徴を用いて患者を分類し、且つ血液アナライト予測のために最も有用なキャリブレーションモデルを決定する方法。

【請求項22】 請求項21に記載の方法であって、前記特徴は、前処理された測定値から書き式により決定されるベクトル  $z \in \mathcal{R}^M$  で表され、

$$z = f(\lambda, x) \quad (2)$$

ここで、 $f: \mathcal{R}^N \rightarrow \mathcal{R}^M$  は、測定値空間から特徴空間へのマッピングであり；分解  $f(\bullet)$  は特異的特徴を決定するための特異的変換  $f(\bullet): \mathcal{R}^N \rightarrow \mathcal{R}^M$  を生じ；ディメンジョン  $M_i$  は、第  $i$  番目の特徴がスカラー量であるかベクトル量であることを示し、また全ての特徴の集合はベクトル  $z$  であり；特徴がベクトルまたはパターンで表されるときは、前記特徴はその根底にある物理的現象を指示する一定の構造を示す方法。

【請求項23】 請求項22に記載の方法であって、個々の特徴は二つのカテゴリーに分割され、この二つのカテゴリーは、

必ずしも物理系に関連した特定の解釈をもたないアブストラク特的特徴と；  
サンプルのアプリオリな理解から誘導され、且つ物理的現象に直接関連し得る単純な特徴とを含む方法。

【請求項24】 請求項23に記載の方法であって、NIRスペクトル吸収測定値から計算できる特徴には、

脂肪組織の厚さ；

ヘマトクリットのレベル；

組織の水和；

タンパク質吸収の大きさ；

前記組織の散乱特性；

皮膚の厚さ；

温度関連効果；

年齢関連効果；

性別に関する分光学的特徴；

経路長評価値；

組織における血液の容積分；および

環境的影響に関する分光学的特徴

の何れかが含まれる方法。

【請求項25】 請求項15に記載の方法であって：更に、  
スペクトル分解を用いて、既知のスペクトル吸収パターンに関連した特徴を決定する工程を具備した方法。

【請求項26】 請求項15に記載の方法であって：更に、  
因子ベースの方法を用いて、測定された吸光度における人口統計的変数に関連した変動を表すことができるモデルを構築する工程を具備し、  
前記モデル上への測定された吸収スペクトルの投影は、前記人口統計的変数に関連した分光学的変動を表す特徴を構成する方法。

【請求項27】 請求項15に記載の方法であって、前記抽出工程は、測定のために最も適した少なくとも一つのキャリブレーションモデルを決定し；  
前記患者には、それについてキャリブレーションモデルが作成され試験された、予め定義された多くのクラスのうちの 하나가割当てられる方法。

【請求項28】 請求項15に記載の方法であって：前記パターン分類工程は更に、  
予め定義されたクラスに対する特徴の類似性を測定する工程と；  
クラスメンバーシップを割当てて工程とを具備する方法。

【請求項29】 請求項28に記載の方法であって、前記測定する工程は相互に排他的なクラスを使用し、各測定値を一つのクラスに割り当てる方法。

【請求項30】 請求項28に記載の方法であって、前記割当て工程は、二以上のクラスにおけるクラスメンバーシップを同時に可能にするファジー分類システムを使用する方法。

【請求項31】 請求項15に記載の方法であって：更に、診查的なデータセットにおける測定値をクラスに割当てて工程を具備する方法。

【請求項32】 請求項31に記載の方法であって：更に、  
測定値およびクラス割当てを用いて、特徴からクラス割当てへのマッピングを決定する工程を具備する方法。

【請求項33】 請求項32に記載の方法であって：更に、  
管理された方法で前記特徴からクラスを定義し、特徴の各セットは二以上の領域に分割され、特徴区画の組み合わせによってクラスが定義される工程と；



管理されたパターン認識によるクラスの定義の後に、分類間違いの数を最小化する特徴空間からクラス評価への最適なマッピングまたは変換を決定することにより、分類子を設計する工程と；

測定された一組の特徴を評価された分類に変換するクラス定義に基づくモデルを作成する工程とを具備する方法。

【請求項34】 請求項33に記載の方法であって、特徴空間からクラスメンバーシップのベクトルへのマッピングが次式で与えられ；

$$c_k = f_k(z)$$

ここで、 $k=1, 2, \dots, P_1$  であり、 $f_k(\cdot)$  は、全ての  $k$  についての第  $k$  番目のクラスのメンバーシップ関数  $c_k \in [0,1]$  であり、ベクトル  $c \in \mathcal{R}^P$  はクラスメンバーシップの組であり；メンバーシップベクトルは、予め定められた夫々のクラスにおけるメンバーシップの程度を与え、キャリブレーションアルゴリズムへ通される方法。

【請求項35】 請求項34に記載の方法であって、前記血液アナライト予測は、前処理された測定値に対するキャリブレーションモデルの適用によって生じる方法。

【請求項36】 請求項35に記載の方法であって、前記キャリブレーションモデルは、非線型部分最小二乗法または人工ニューラルネットワークの何れかを含む方法。

【請求項37】 請求項35に記載の方法であって、 $c$  によって特定された分類を伴う前処理された測定値  $x$  についての血液アナライト予測は、次式によって与えられる方法：

$$\hat{y} = g(c, x) \quad (5)$$

ここで、 $g(\cdot)$  は、 $x$  および  $c$  を身体アナライト濃度の評価  $\hat{y}$  にマップする非線型キャリブレーションモデルである。

【請求項38】 請求項35に記載の方法であって、各クラスについて異なるキャリブレーションが実現される方法。

【請求項39】 請求項38に記載の方法であって、評価されたクラスを用いて、現在の測定値を用いる血液アナライト予測に最も適した  $p$  個のキャリブレーションモデルの一つを選択し、また、 $k$  が前記測定値のためのクラス評価であるとして、血液アナライト予測は、

$$\hat{y} = g_k(x)$$

ここで、 $g_k(\bullet)$  は第  $k$  番目のクラスに付随するキャリブレーションモデルである。

【請求項40】 請求項38に記載の方法であって、前記キャリブレーションは、参照血液アナライト値および予め割り当てられた分類定義を用いて、一組の例示吸収スペクトルから作成される方法。

【請求項41】 請求項20に記載の方法であって、前記キャリブレーションモデルはメンバーシップのベクトルを通し、ここでベクトル  $c$  は、血液アナライト予測または幾つかの血液アナライト予測の最適な組合せに適した前記キャリブレーションモデルの適合を決定するために使用される方法。

【請求項42】 請求項41に記載の方法であって、前記メンバーシップベクトルおよび前処理された吸収スペクトルは、両者共、血液アナライト予測のための一つのキャリブレーションモデルによって使用され、ここで前記計算は次式で与えられる方法：

$$\hat{y} = g(c, x)$$

ここで、 $g(\bullet)$  は非線型回帰、非線型部分最小二乗法、または人工ニューラルネットワークの何れかによって決定された非線型マッピングである。

【請求項43】 請求項41に記載の方法であって、各クラスについて別々のキャリブレーションが使用され；各キャリブレーションは、各測定値に割り当てられたメンバーシップベクトルを利用することにより、キャリブレーションセットにおける全ての測定値を用いて作成される方法。

【請求項44】 請求項43に記載の方法であって、前記メンバーシップベクトルを使用して、ファジー解除によって、全てのクラスから  $p$  個の血液アナライト予測の最適な組み合わせを決定する方法。

【請求項45】 請求項44に記載の方法であって、前記p個のキャリブレーションモデルの夫々が、全体のキャリブレーションを使用して作成される方法。

【請求項46】 請求項45に記載の方法であって、キャリブレーション測定値は、第k番目のキャリブレーションモデルが計算されるときに、第k番目のクラスにおける夫々のメンバーシップによって重み付けされ；線形の場合には回帰係数を計算するために重み付けされた最小二乗法が適用され、因子ベースの方法の場合には共分散マトリックスが使用される方法。

【請求項47】 請求項44に記載の方法であって、前記ファジー解除は、血液アナライト予測のベクトルおよびクラスメンバーシップのベクトルから、一つのアナライト予測へのマッピングであり、また前記ファジー解除は下記のような変換として記述できる方法：

$$\hat{y} = d(c, [y_1 \ y_2 \ y_3 \ \dots \ y_p]) \quad (11)$$

ここで、 $d(\cdot)$ はファジー解除関数であり、 $c$ はクラスメンバーシップベクトルであり、 $y_k$ は第k番目のキャリブレーションモデルの血液アナライト予測である。

【請求項48】 請求項15に記載の方法であって：更に、オペレータに結果を報告し、全てのアルゴリズム事象を調整し、クラスに基づいて特性をモニターし、また必要に応じて規則を適合させるためのアルゴリズムマネージャを提供する工程を具備する方法。

【請求項49】 請求項48に記載の方法であって、クラス評価および血液アナライト予測の両方が前記アルゴリズムマネージャに報告される方法。

【請求項50】 請求項48に記載の方法であって、前記アルゴリズムマネージャは、測定値が現存するクラスの一つに適合しないときは、予測値が無効であることをオペレータに知らせ；エラーが機器、測定技術またはサンプルの何れに起因するものであるかどうかを決定するために、更なるスペクトル測定値が取られ；前記エラー検出および補正アルゴリズムは、更に多くのクラスが必要であるか、または前記機器がメンテナンスを必要とするかどうかを決定する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の背景】

## &lt;発明の分野&gt;

本発明は、血液アナライトの測定に関する。更に特定すれば、本発明は非侵襲的な血液アナライト予測のためのインテリジェントシステムに関する。

## 【0002】

## &lt;関連技術の説明&gt;

非侵襲的血液分析測定の最終目標は、皮膚を貫通することなく、標的血液アナライトの濃度を測定することである。近赤外 (NIR) 分光学は有望な非侵襲性技術であり、患者の中に透過する低エネルギーNIR光の吸光度測定に基づいている。この光を皮膚上の小面積に集光させ、皮下組織を通して伝播させる。逃散する反射光または透過光を分光計で検出することにより、その光が貫通した組織の内容に関する情報が与えられる。

## 【0003】

各波長での光の吸光度は、当該組織の構造的性質および化学組成の関数である。それぞれが独特の不均一な粒子分布を含む組織層は、分散によって吸光度に影響する。水、タンパク質、脂肪および血液アナライトのような化学成分は、独特の吸収プロファイルまたは特性により、それらの濃度に比例して光を吸収する。血液アナライトの濃度の測定は、標的アナライトの吸光特性によって生じる光減衰の大きさを検出することに基づいている。キャリブレーションのプロセスは、測定された組織吸光度スペクトルから血液アナライト濃度を評価する数学的変換またはモデルの開発である。

## 【0004】

しかし、血液アナライトの正確な非侵襲的評価は、現在のところ、患者のサンプル、皮膚、および生きた組織の動的性質によって制限される。化学的、構造的および生理学的変動が起き、これによって組織サンプルの光学的性質の動的変化が生じる。

## 【0005】

例えば、R. Anderson, J. Parrish, 「ヒトの皮膚の光学」, Journal of Investigative Dermatology, vol. 77(1), pp. 13-19; W. Cheong, S. Prah, A. Welch, 「生物学的組織の光沢的性質の検討」, IEEE Journal of Quantum Electronics, Vol. 26(12), pp. 2166-2185 (Dec. 1990); D. Benaron, D. Ho, 「時間分解スペクトロメトリーを使用した組織の画像化 (NIRI) および定量 (NIRS) : 統計的および動的に変化し得る光路長の影響」, SPIE, vol. 1888, pp. 10-21 (1993); J. Conway, K. Norris, C. Bodwell, 「身体組成の評価のための新たなアプローチ: 赤外インタラクタンس」, The American Journal of Clinical Nutrition, 40, pp. 1123-1140 (Dec. 1984); S. Homma, T. Fukunaga, A. Kagaya, 「ヒト筋肉の測定での、近赤外スペクトル信号における脂肪組織の厚さの影響」, Journal of Biomedical Optics, 1(4), pp. 418-424 (Oct. 1996); A. Profio, 「組織における光移動」, Applied Optics, vol. 28(12), pp. 2216-2222 (June 1989); および M. Van Gmert, S. Jacques, H. Sterenborg, S. Star, 「皮膚光学」, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 36(12), pp. 1146-1154 (Dec. 1989)。

#### 【0006】

これらの変化には次の一般的カテゴリーが含まれる。

1. 分光学的に干渉する化学種の同時変化: 血液アナライタのNIRスペクトル吸収プロファイルは、重畳し且つ短時間に亘って同時に変化する傾向がある。これは分光学的干渉を生じ、干渉する化学種の数よりも多くの独立に変化する波長において、吸光度を測定する必要性を生じる。

#### 【0007】

2. サンプルの不均一性: 組織の測定部位は、組成および散乱が変化する複数の層および区画を有する。分光学的吸光度 $V$ ・波長は、これら組織成分の光学的性質および組成の複雑な組合せに関係している。従って、組織吸光度スペクトルの一般的表現またはモデルは非線型であり、第一原理を基礎として実現するのは困難である。

#### 【0008】

3. 状態変化: 患者の生理学的状態における変化は、比較的短時間に亘って

組織層およびコンパートメントの光学的性質に影響する。このような変化は、例えば、水和レベル、組織中の血液の容積分における変化、ホルモン刺激、温度変化および血液ヘモグロビンのレベルに関係する。

#### 【0009】

4. 構造的変化：個人の組織特性は、遺伝的および環境的影響、老化プロセス、性別、および身体組成を含む因子の結果として異なっている。これらの相違は主として解剖学的であり、多様な組織形態を生じさせる穏やかに変化する構造的性質として分類することができる。結局、与えられた患者の組織は、皮膚の厚さ、タンパク質レベルおよび体脂肪率のような特異的な特性に直接関連し得る、明瞭な系統的スペクトル吸光度特性またはパターンを有する。この吸光度特性は、患者の集団に亘って患者により反復可能であるが、それらは困惑させる非線型のスペクトル変化を生じる。従って、患者間の相違は、NIRスペクトル吸光度による血液アナライトの非侵襲的測定に対する重要な障害である。

#### 【0010】

非分散系において、上記(1)に類似した変化は、多重線形回帰および因子ベースのアルゴリズムのような多変量技術によって、容易にモデル化される。拡散反射率における組織の散乱特性をモデル化するためかなりの努力が費やされてきたが、上記(2)で概説した問題は殆ど探究されていない。上記(3)および(4)に挙げたタイプの変化は重要な非線型スペクトル変動を生じ、これについては効果的な解決が報告されていない。例えば、非侵襲的グルコース測定の幾つかの報告された方法は、短時間に亘って、個体に特異的なキャリブレーションモデルを発展させる。

#### 【0011】

例えば、K. Hazen, 「近赤外分光学を用いた生物学的マトリックスにおけるグルコース測定」, アイオワ大学博士論文 (Aug. 1995); J. Burmeister, 「ヒトの非侵襲的血糖測定のためのインビトロモデル」, アイオワ大学博士論文 (Dec. 1995); および M. Robinson, R. Eaton, D. Haaland, G. Koepp, E. Thomas, B. Stallard, P. Robinson, 「糖尿病患者における非侵襲的グルコースモニタリング：予備的評価」, Clin. Chem. 38/9, pp. 1618-1622 (1992)を参照されたい。

## 【0012】

このアプローチは患者間の差異をモデル化することを回避しており、従って、より多くの個体に対して一般化することはできない。しかし、このキャリブレーションモデルは、上記タイプ(4)の変動によって再キャリブレーションが必要になるような長時間に亘っては試験されていない。更に、上記の報告された方法は、上記タイプ(3)の変動の範囲に亘って有効であることが示されていない。

## 【0013】

上記で説明した変動を補償するための方法および装置を提供することが望ましいであろう。

## 【0014】

## 【発明の概要】

本発明は、測定時に患者にとって最も適したキャリブレーションモデルを決定できるインテリジェントパターン認識システムにより、分光学的に干渉する化学種の同時変動、サンプルの不均一性、状態の変動および構造的変化を補償するための方法および装置を提供する。このキャリブレーションモデルは、グループに分離された患者の代表的母集団の分光学的吸光度から作成される。これらのグループまたはクラスは、一つのクラス内での変動がクラス間での変動に比較して小さくなるように、構造的類似性または状態の類似性に基づいて定義される。分類分けは、現在の患者の状態および構造に関連した組織の吸収スペクトルの抽出された特徴を通して行われる。

## 【0015】

本発明は、血液アナライトを非侵襲的に測定するためのインテリジェントシステムを提供する。このシステムは、インビボでの皮膚組織の近赤外吸収スペクトル上において動作する。この階層的アーキテクチャーは、パターン分類エンジンを用いて、吸収スペクトルに現れた患者の構造的性質および生理学的状態に対して、該キャリブレーションを適合させる。サンプルの変動性の主要な起源に関するアプリアリナ情報を使用して、患者の一般的なカテゴリーが確立される。分光学的干渉は、種々のカテゴリーに特異的なキャリブレーションスキームを適用することによって減少され、改善された予測精度および儉約的キャリブレーション

がもたらされる。

【0016】

二つの分類規則が開示される：

・第一の規則は、これらのクラスが相互に排他的であり、且つ種々の主題カテゴリに特異的なキャリブレーションモデルを適用することを仮定する。

【0017】

・第二の規則は、キャリブレーションモデルおよび血液アナライト予測を生じるために、ファジー集合理論を使用する。従って、各キャリブレーションサンプルは、そのクラスのメンバーシップに従って、二以上のキャリブレーションモデルに影響を及ぼす機会を有する。同様に、二以上のキャリブレーションからの予測をファジー解除により組合せて、最終的な血液アナライト予測を生じる。

【0018】

[発明の詳細な説明]

ここに開示したインテリジェント測定システムは、NIR非侵襲血液アナライト測定の改善された正確さを提供する。これは、その構造および状態が特徴の類似したNIR吸収スペクトルを生じるような、患者の部分母集団またはクラスを定義することによって達成される。これらのクラスは改善された均一性を有しており、光学的特性およびサンプルの組成に関連した変動の減少を導く。血液アナライトの吸光度信号の大きさは変化しないままで干渉が低減されるから、信号／ノイズ比の実質的な増大が実現される。

【0019】

インテリジェント測定システム (IMS) の一つの目的は、種々の生理学的状態にある患者の多様な母集団に亘って、血液アナライトを非侵襲的に測定することである。その方法は、患者をその状態および構造に従って分類し、一以上の現存するキャリブレーションモデルの組合せを適用して、血液アナライトを予測することである。

【0020】

IMSのアーキテクチャーは図1に示されており、アルゴリズムマネージャ10との関連で動作する、従来の三層ヒエラルキーからなっている (例えば、P. Antsa



klis, K. Passino, ed., 「インテリジェント自動制御への序論」, Boston: Kluwer Academic Publishers (1992)を参照のこと)。実施層16は、機器28から組織吸光スペクトルを受取り、初歩的な前処理29を実行する。協調層14は、特徴抽出25を行う。分類システム26は、サンプルの状態および構造を表す抽出された特徴に従って、患者を分類するために使用される。この分類に基づき、一以上の現存するキャリブレーションモデル27からの予測を使用して、グルコース評価24を形成する。この分類および血液アナライト予測が管理レベル12にペーストされ、該評価の確実性に基づいてアクションが取られる。また、管理レベルは、協調レベル22、全てのアルゴリズム事象、クラスに基づく特性21のモニター、必要に応じて規則20の適用、およびシステム状態23に関する情報の維持について責任を負う。

#### 【0021】

図1のフレームワーク内において、分類のための二つのアプローチが提案される。第一のアプローチは、相互に排他的なクラスを使用する。第二のアプローチは、ファジー集合理論を適用して、二以上のクラスにおけるメンバーシップを可能にする分類子および予測規則を形成する。また、該フレームワークは異常値の削除、現存のクラスから著しく異なるサンプルの決定、および該システム特性の長期モニターを可能にする。

#### 【0022】

<測定および前処理>

サンプルの測定または組織吸光スペクトルは、近赤外領域 (700~2500nm) に広がる  $N$  個の波長  $\lambda \in \mathcal{R}^N$  の集合に属する吸光度値のベクトル  $m \in \mathcal{R}^N$  である。  $m$  vs.  $\lambda$  の典型的なプロットが図2に示されている。一貫した吸光度特性において、標的アナライトにおける変化が明かであると仮定すれば、吸光度測定は、拡散反射率を通して透過的に、または提案されたアルゴリズムに対する悪影響のない別の方法によって実行することができる。必要な波長の数は、標的アナライトと干渉化学種との間の密接な相関の関数である。個体内および個体間での顕著な変動を伴う非侵襲的应用については、全体のスペクトルが有用である。

前処理 29 (図1) は、スケーリング、正規化、スムージング、誘導、フィルタリング、および問題の信号に影響することなくノイズおよび機器による変動を減衰する他の変換のような動作を含んでいる。この前処理された測定値、 $x \in \mathcal{R}^N$  は、次式に従って決定される：

$$x = h(\lambda, m) \quad (1)$$

ここで、 $h : \mathcal{R}^{N \times 2} \rightarrow \mathcal{R}^N$  は前処理関数である。

### 【0023】

#### <パターン認識システム>

一組の患者のグループまたはクラスは、特定の特徴の類似性によってクラス定義されるメンバーと共に存在する。この特徴に従う患者のグループ分けは、患者母集団の多様な構造的特性および遭遇する生理学的状態に関連したスペクトル変動を低減する。これらのクラスに対応したスペクトル吸収測定は、全体の母集団よりも均一である。しかし、標的アナライトのスペクトル信号の大きさは未変化のままである。従って、患者のクラスに特異的な血液アナライトを予測するためのキャリブレーションモデルは、複雑さが低く且つ改善されたレベルの精度を有すると思われる。

### 【0024】

パターン認識システムは、新しいスペクトル測定値を、組織吸収スペクトルで観察された構造および状態の類似性により先に定義されたクラスに分類するように設計される。クラスメンバーシップは、何れのキャリブレーションモデルが標的血液アナライトの濃度を最も正確に評価する可能性があるかの指標である。従

って、パターン分類システムは、図1に示した、本提案になるインテリジェント測定システムの本質である。

#### 【0025】

図3は、パターン分類システムの更に詳細な表現である。このシステムは二つの一般的機能を有している。即ち、

- ・特徴の抽出、
- ・分類化モデルおよび決定規則に従った特徴の分類化

である。

#### 【0026】

特徴抽出25は、解釈のために有用なデータの特定の側面または品質を向上する、何等かの数学的変換である。分類モデル30は、予め定められたクラスを用いて一組の類似した測定値を決定するための方法である。決定規則は、決定エンジン31によって計算された一組の測定値に基づいた、クラスメンバーシップ32の割当てである（例えば、R. Duda, P. Hart, 「パターン分類およびシーン解析」, John Wiley and Sons, New York (1973); および J. Schurmann, 「パターン分類。統計学的およびニューラルアプローチの統一された見解」, John Wiley & Sons, Inc., New York (1996)を参照のこと）。

#### 【0027】

このフレームワーク内で、二つの異なる分類スキームが提案される。図4Aに示された第一のスキームは、複数のクラスが相互に排他的であり、各測定値を一つのクラス45に割り当てることを仮定した、分類システム43を提供する。図4Bに示したスキームは、相互に排他的でないファジー分類子44を用いる。これは、サンプルが同時に二以上のクラスのメンバーシップを有することを可能にし、各クラス46におけるメンバーシップの程度を示す0～1の数を与える。

#### 【0028】

##### <特徴抽出>

特徴抽出は、解釈のためのサンプル測定の品質および特徴を向上する、何等かの数学的変換である（R. Duda, P. Hart, 「パターン分類およびシーン解析」, John Wiley and Sons, New York (1973)）。図1における特徴抽出の目的は、組

組織測定部位の構造的特性および生理学の状態を簡潔に表すことである。この一組の特徴は、患者を分類し、血液アナライト予測のために最も有用なキャリブレーションモデルを決定するために使用される。

この特徴は、次式により前処理された測定値から決定されるベクトル  $z \in \mathcal{R}^M$  で表される：

$$z = f(\lambda, x) \quad (2)$$

ここで、 $f: \mathcal{R}^N \rightarrow \mathcal{R}^M$  は、測定空間から特徴空間へのマッピングである。 $f(\bullet)$  の分解によって、特異的特徴を決定するための特異的変換  $f_i(\bullet): \mathcal{R}^N \rightarrow \mathcal{R}^M$  が生じる。次元  $M_i$  は、その特徴がスカラー量であるかベクトル量であるかを示し、全ての特徴の集合はベクトル  $z$  である。特徴がベクトルまたはパターンで表されるとき、前記特徴はその根底にある物理現象を指示する一定の構造を示す。

#### 【0029】

個々の特徴は二つのカテゴリーに分割される。即ち、

- ・ アブストラクトの特徴
- ・ 単純な特徴

である。

#### 【0030】

アブストラクトの特徴は、必ずしも物理系に関連した特定の解釈をもたない。即ち、主成分分析のスコアは、それらの物理的解釈が常に知られてはいないが、有用な特徴である。主成分分析の有用性は、組織吸収スペクトルの性質に関連している。組織スペクトル吸光度における最も重要な変動は、血液アナライトによって生じないが、測定部位の状態、構造および組成に関連している。この変動は、該主成分によってモデル化される。従って、首位の主成分は、組織測定部位の構造的性質および生理学の状態に関連した変動を表す傾向がある。

#### 【0031】

単純な特徴は、サンプルのアプリオリな理解から誘導され、物理的現象に直接関連し得る。NIRスペクトル吸収測定から計算できる有用な特徴には、下記のものが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0032】

1. 脂肪組織の厚さ (例えば、J. Conway, K. Norris, C. Bodwell, 「身体組成の評価のための新たなアプローチ：赤外インタラクタンス」, The American Journal of Clinical Nutrition, 40, pp. 1123-1140 (Dec. 1984); および S. Homma, T. Fukuknaga, A. Kagaya, 「ヒト筋肉の測定の新赤外スペクトル信号における脂肪組織厚さの影響」, Journal of Biomedical Optics., 1(14), pp. 418-424 (Oct. 1996)を参照のこと)。

2. 組織の水和 (例えば、K. Martin, 「NIR分光学による皮膚水分の直接測定」, J. Soc. Cosmet. Chem., vol.44, pp. 249-261 (Sept./Oct. 1993)を参照のこと)。

3. タンパク質の吸光度の大きさ (例えば、J. Conway, K. Norris, C. Bodwell, 「身体組成の評価のための新たなアプローチ：赤外インタラクタンス」, The American Journal of Clinical Nutrition, 40, pp. 1123-1140 (Dec. 1984)を参照のこと)。

4. 組織の散乱特性 (例えば、A. Profio, 「組織における光移動」, Applied Optics, vol. 28(12), pp. 2216-2222 (June 1989); W. Cheong, S. Prah, A. Welch, 「生物学的組織の光学的性質の検討」, IEEE Journal of Quantum Electronics, vol. 26(12), pp. 2166-2185 (Dec. 1990); および R. Anderson, J. Parrish, 「ヒト皮膚の光学」, Journal of Investigative Dermatology, vol. 77(1), pp. 13-19 (1981)を参照のこと)。

5. 皮膚の厚さ (例えば、R. Anderson, J. Parrish, 「ヒト皮膚の光学」, Journal of Investigative Dermatology, vol. 77(1), pp. 13-19 (1981); および M. Van Gemert, S. Jacques, H. Sterenborg, W. Star, 「皮膚の光学」, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 36(12), pp. 1146-1154 (Dec. 1989)を参照のこと)。

#### 【0033】

6. 温度関連効果 (例えば、A. Patterson, 「ヒト皮膚における血流の熱的効果をモデリングする」, The South African Mechanical Engineer, vol. 28, pp. 179-182 (May 1979)を参照のこと)。

7. 年齢関連効果 (例えば、W. Andrew, R. Behnke, T. Sato, 「ヒト皮膚の

細胞集団における加齢に伴う変化」, Gerontologia, vol. 10, pp. 1-19 (1964/65); W. Montagna, K. Carlisle, 「老化するヒト皮膚における構造的変化」, The Journal of Investigative Dermatology, vol. 73, pp. 47-53 (1979); および J. Brocklehurst, 「老人医学および老年学の教科書」, Churchill Livingstone, Edinburgh and London, pp. 593-623 (1973) を参照のこと。

8. 性別に関する分光学的特徴。

9. 経路長評価 (例えば、R. Anderson, J. Parrish, 「ヒト皮膚の光学」, Journal of Investigative Dermatology, vol. 77(1), pp. 13-19 (1981); および S. Matcher, M. Cope, D. Delpy, 「近赤外分光学において、組織発色団の濃度変化を定量するための水吸収スペクトルの使用」, Phys. Med. Biol, vol. 38, 177-196 (1993) を参照のこと)。

10. 組織における血液の容積分画 (例えば、M. Van Gmert, S. Jacques, H. Sterenborg, S. Star, 「皮膚光学」, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 36(12), pp. 1146-1154 (Dec. 1989) を参照のこと)。

11. 環境的影響に関する分光学的特徴。

12. ヘマトクリットのレベル。

スペクトル分解は、既知のスペクトル吸収パターンに関連した特徴を決定するために用いられる。例えば、タンパク質および脂肪は既知の吸光度特性を有しており、これらは組織スペクトル吸光度に対するその寄与を決定するために用いることができる。この測定された寄与は一つの特徴として用いられ、単一の値によって、その根底にある変数を表す。

【0034】

年齢のような人口統計情報に関する特徴は、一つの吸光度プロファイルでは表せない多くの異なる効果の組合せである。更に、人口統計的変数および組織スペクトル吸光度の関係は、決定論的なものではない。例えば、皮膚の厚さおよび他の多くの組織特性は、統計的に年齢に関連しているが、遺伝および環境の影響の結果として実質的に変化する。従って、人口統計的変数に関連する測定された吸光度の変化を表すことができるモデルを構築するために、因子ベースの方法が用いられる。吸光スペクトルの当該モデルへの測定された投影は、人口統計的変数

に関連したスペクトル変化を表す特徴を構成する。

【0035】

アブストラクトの特徴および単純特徴の複合は、 $M$ 次元の特徴空間を構成する。この一組の特徴の全体に亘る情報の冗長性のために、最適な特徴の選択および／またはデータ圧縮が適用されて、分類子の頑丈さが向上される。

【0036】

<分類化>

特徴抽出は、分類化に関連した、測定の特出した特性を決定する。この分類化工程の目的は、測定に最も適したキャリブレーションモデルを決定することである。この工程において、患者は、予め定められた多くのクラスの一つに割当てられる。これらのクラスについては、既にキャリブレーションモデルが作成および試験されている。適用されるキャリブレーションモデルは、同様の組織吸光度スペクトルについて作成されているから、その血液アナライト予測は、普遍的なキャリブレーションモデルから得られるものよりも正確である。

【0037】

図3に描かれているように、パターン分類化は一般に二つの工程、即ち、

- ・マッピング (30)、および
- ・決定エンジン (31)

を含んでいる。

【0038】

このマッピングは、特徴の類似性を測定してクラスを予め定義し、決定エンジンはクラスのメンバーシップを割り当てる。

【0039】

以下の論考では、二つの一般的な分類方法を説明する。第一の方法は、相互に排他的なクラスを使用し、従って、各測定値を一つのクラスに割り当てる。第二の方法はファジー分類システムを使用し、これは二以上のクラスにおけるクラスメンバーシップを同時に可能にする。後述するように、何れの方法も、先にクラスの定義を必要とする。

【0040】

### <クラスの定義>

分類システムの開発は、母集団の代表的なサンプリングからの、見本スペクトル測定値のデータセットを必要とする。クラスの定義は、診查的なデータセットにおける測定値の、クラスへの割当てである。クラスの定義の後に、測定値およびクラス割当てを使用して、前記特徴からクラス割り当てへのマッピングを決定する。

#### 【0041】

クラスの定義は、管理されたアプローチまたは管理されないアプローチの何れかによって行われる（例えば、J. Schumann, 「パターン分類。統計学的およびニューラルアプローチの統一された見解」, John Wiley & Sons, Inc., New York (1996)を参照のこと）。管理されたアプローチ場合、データにおける既知の相違によってクラスが定義される。この方法におけるアプリアオリ情報の使用は、管理されたパターン認識（これはクラス割当てが既知のときの分類モデルを作成する）における最初の工程である。例えば、観察されたスペクトル変動の大部分は、三つのアブストラクト因子によってモデル化することができ、これらの因子は、体脂肪、組織の水和および皮膚の厚さを含む幾つかの物理的性質に関連している。これら三つの特徴に基づいて患者をカテゴリーに分類することにより、夫々の特徴が「高い」値および「低い」値に割当てられられるときは、八つの異なるクラスが生じる。このアプローチの欠点は、スペクトル的な類似性に注意が与えられないことであり、クラスの数特徴の数と共に指数的に増大する傾向がある。

#### 【0042】

管理されない方法は、特徴空間においてデータのクラスターまたはグループ分けを探索し開発するために、分光学的測定だけに依拠する。このような分析は、クラスター内の均一性およびクラスター間の分離を最適化する。物理的意味をもつ特徴から形成されたクラスターは、特徴空間において変動を生じる既知の根底をなす現象に基づいて解釈することができる。しかし、クラスター分析はアプリアオリ情報を使用せず、矛盾した結果を生じる可能性がある。

#### 【0043】



天然に存在する分光学的クラスについてのアプリオリな知識および特徴空間の探索を使用するために、二つのアプローチの組合せを適用する。このアプローチの下では、クラスは最初に、管理された方法における特徴から定義される。各組の特徴が二以上の領域に分割され、この特徴の区分の組合せによってクラスが定義される。このデータについてクラスター分析が行われ、二つのアプローチの結果が比較される。これらのクラスターを系統的に使用して、組合せることのできるクラスターのグループを決定する。寄せ集めの後、データにおける本来の区分に従って、最終的なクラスの定義の数は著しく減少する。

#### 【0044】

クラスの定義に続いて、管理されたパターン認識によって分類子が設計される。モデルはクラスの定義に基づいて作成され、これは測定された一組の特徴を、評価された分類に変換する。分類子の最終的な目的は、頑丈で正確なキャリブレーションモデルを作成することなので、その後、測定システムの明細を満たすために、クラスの定義が最適化される反復アプローチを行わなければならない。

#### 【0045】

##### <統計的分類化>

統計的分類法は、その変動を統計的に記述できる相互に排他的なクラスに適用される（例えば、J. Schurmann, 「パターン分類。統計学およびニューラルアプローチの統一された見解」, John Wiley & Sons, Inc., New York (1996); および J. Bezdek, S. Pal, eds., 「パターン認識のためのファジーモデル」, IEEE Press, Piscataway, NJ (1992)を参照のこと）。クラスの定義が一組の例示サンプルに割当てられたら、特徴空間からクラス分類間違いの数を最小にする、クラス評価への最適なマッピングまたは変形を決定することによって分類子が設計される。マッピングの形態は、最適の定義がそうであるような方法によって変化する。現存の方法は、線形の判別式分析を含んでいる（R. Duda, P. Hart, 「パターン分類およびシーン解析」, John Wiley and Sons, New York (1973)を参照のこと）、SIMCA（例えば、S. Wold, M. Sjostrom, 「SIMCA: 類似性およびアナロジーの点での化学データの分析方法、化学分析: 理論および応用」, ed. B. Kowalski, ACS Symposium Series, 52 (1977)を参照のこと）、k-最も近い隣（例え

ばR. Duda, P. Hart, 「パターン分類およびシーン解析」, John Wiley and Sons, New York (1973)を参照のこと)、および種々の形態の人工ニューラルネットワーク (例えば、S. Haykin, 「ニューラルネットワーク：包括的基礎」, Upper Saddle River, NJ, Prentice-Hall (1994); and Y. Pao, 「適応性のパターン認識およびニューラルネットワーク」, Addison-Wesley Publishing Company, Inc., Reading, MA (1989)を参照のこと)。

【0046】

結果は、次式に従って、前記特徴をクラス  $c_1$  にマッピングする関数またはアルゴリズムである：

【0047】

【数1】

$$c = f(z)$$

(3)

【0048】

ここで、 $c$  は間隔  $[1, P]$  上の整数であり、 $P$  はクラスの数である。このクラスは、キャリブレーションに関連して以下で述べるキャリブレーションモデルを選択または適合させるために使用される。

【0049】

<ファジー分類>

統計的に基づいたクラス定義は、血液アナライツ評価に応用可能な一組のクラスを提供するが、スペクトル変動をもたらす組織サンプルの光学的特性は、連続な値に亘って変化する。従って、組織の厚さ、水和のレベルおよび体脂肪含量の本来の変動は、クラスの重なりを生じる。明瞭なクラスの境界は存在せず、多くの測定値は、おそらくは複数のクラスに入り、幾つかのクラスの何れかにおいて、統計的に等しい機会のメンバーシップを有する。従って、融通性のなクラス境界および相互に排他的なメンバーシップ関数は、標的集団の性質に反するように思える。

【0050】

より適切なクラスの割当て方法は、ファジー集合理論に基づくものである (例

例えば、J. Bezdek, S. Pal, eds., 「パターン認識のためのファジーモデル」, IEEE E Press, Piscataway, NJ (1992); C. Chen, ed., 「ファジー論理およびニューラルネットワークハンドブック」, Piscataway, NJ, IEEE Press (1996); および L. Zadeh, 「ファジー集合」, Inform. Control, Vol. 8, pp.338-353 (1965) を参照のこと。

#### 【0051】

一般的に、ファジー集合におけるメンバーシップは、連続した等級と、特徴空間を各クラスについて間隔  $[0, 1]$  にマップするメンバーシップ関数の集合とによって定義される。割当てられたメンバーシップグレードは、「1」が、最も高いグレードに対応するクラスメンバーシップの等級を表す。従って、サンプルは同時に二以上のクラスのメンバーであり得る。

特徴空間からクラスメンバーシップのベクトルへのマッピングは、次式によって与えられる：

$$c_k = f_k(z) \quad (4)$$

ここで、 $k = 1, 2, \dots, P_i$  であり、 $f_k(\cdot)$  は全ての  $k$  についての第  $k$  番目のクラスのメンバーシップ関数  $c_k \in [0, 1]$  であり、ベクトル  $c \in \mathcal{R}^P$  はクラスメンバーシップの組である。メンバーシップベクトルは、予め定められた夫々のクラスにおけるメンバーシップの程度を与え、キャリブレーションアルゴリズムへと通される。

#### 【0052】

メンバーシップ関数の設計では、先に説明した方法に類似したファジークラスの使用を使用する。ファジークラスター分析を適用することができ、また構造および最適化アプローチに従って、異なる幾つかの方法を、ファジー分類子を開発するために使用することができる。全ての方法は、サンプルの母集団に亘って、クラスメンバーシップの評価エラーを最小にするように試みる。

#### 【0053】

##### <キャリブレーション>

血液アナライトの予測は、図1に示したように、前処理された測定値へのキャリブレーションモデルの適用によって生じる。提案された予測システムは、分類

工程に基づいて適用または選択される、キャリブレーションまたは一組のキャリブレーションモデルを含んでいる。以下の議論は、二種類の分類子のためのキャリブレーションシステムを説明する。

#### 【0054】

相互に排他的なクラス：

一般的なケースにおいて、指定された分類は、患者の分類およびスペクトル測定に基づいて血液アナライトの予測を与え、非線型モデルに通される。図5に示されたこのプロセスは、吸収スペクトルに現れた構造的な組織特性および生理学的な状態に従った、現在の患者の評価ストラテジーの変更を含んでいる。

#### 【0055】

マッピングは高度に非線型であるから、この一般的なアーキテクチャーは非線型キャリブレーションモデル<sup>50</sup>、例えば、非線型の部分最小二乗法または人工ニューラルネットワークを必要とする。cによって特定された分類を伴う前処理された測定値xについての身体アナライト予測は、次式によって与えられる：

$$\hat{y} = g(c, x) \quad (5)$$

ここで、 $g(\bullet)$  は、xおよびcを身体アナライト濃度の評価  $\hat{y}$  にマップする

#### 【0056】

非線型キャリブレーションモデルである。

#### 【0057】

図6の好ましい実施例において、異なるキャリブレーション<sup>60</sup>が夫々のクラスについて実現される。この評価されたクラスは、現在の測定値を用いた血液アナライト予測に最も適したp個のキャリブレーションモデルの一つを選択するために使用される。kが測定についてのクラス評価であるとすれば、血液アナライトの予測は下記の通りである：

$$\hat{y} = g_k(x)$$

(6)

ここで、 $g_k(\cdot)$  は第k番目のクラスに付随するキャリブレーションモデルである。

## 【0058】

このキャリブレーションは、参照血液アナライト値および予め割当てられた分類定義を伴った、一組の例示吸光スペクトルから作成される。「キャリブレーションセット」と称されるこの組は、患者集団、および患者母集団における生理学的状態の範囲を完全に表す十分なサンプルを有していなければならない。p個の異なるキャリブレーションモデルが、p個のクラスの夫々に割当てられた測定値から個別に作成される。これらのモデルは、主成分回帰（例えば、H. Martens, T. Naes, 「多変量キャリブレーション」, New York, John Wiley and Sons (1989)を参照されたい）、部分最小二乗回帰（例えば、P. Geladi, B. Kowalski, 「部分最小二乗回帰：チュートリアル」, Analytica Chimica Acta, 185, pp.1-17 (1986)を参照のこと）、および人工ニューラルネットワーク（例えば、S. Haykin, 「ニューラルネットワーク：包括的基礎」, Upper Saddle River, NJ, Prentice-Hall (1994)を参照のこと）を含む公知の方法を使用して実現される。

## 【0059】

各クラスに関連した種々のモデルは、独立した試験セットまたは相互検証に基づいて評価され、最良のモデルセットがインテリジェント測定システムに組込まれる。こうして、患者の各クラスは、夫々に特異的なキャリブレーションモデルを有する。

## 【0060】

ファジークラスのメンバーシップ：

ファジー分類が用いられるとき、その分類は一つの評価されたクラスではなく、メンバーシップのベクトルを通される。このベクトルcは、血液アナライト予測または幾つかの血液アナライト予測の最適な組み合わせに適した、キャリブレーションモデルの適応を決定するために使用される。図7に示した一般的なケースにおいて、該メンバーシップベクトルおよび前処理された吸収スペクトルは、

両者共、血液アナライツ予測のための一つのキャリブレーション70によって使用される。このキャリブレーションは次式によって与えられる：

$$\hat{y} = g(c, x) \quad (7)$$

ここで、 $g(\bullet)$  は非線型回帰、非線型部分最小二乗法または人工ニューラルネット

#### 【0061】

ワークによって決定された非線型マッピングである。このマッピングは先に説明したキャリブレーションから作成され、一般に複雑である。

#### 【0062】

図8に示した好ましい実施例は、図6に示したものと類似した、各クラスについての別のキャリブレーション80を有している。しかし、夫々のキャリブレーションは、各測定値に割当てられたメンバーシップベクトルを活用することによって、キャリブレーションセットにおける全ての測定値を使用して作成される。加えて、このメンバーシップベクトルは、ファジー解除81により、全てのクラスからp個の血液アナライツ予測の最適な組合せを決定するために使用される。従って、キャリブレーション作成の際に、前記キャリブレーションセットの所定の測定値は、二以上のキャリブレーションモデルに影響を与える機会を有する。同様に、予測の際には、二以上のキャリブレーションモデルを使用して、血液アナライツ評価が発生される。

#### 【0063】

図8におけるp個のキャリブレーションモデルの夫々は、全体のキャリブレーションを使用して作成される。しかし、第k番目のキャリブレーションモデルを計算するときに、キャリブレーション測定は、第k番目のクラスにおける夫々のメンバーシップによって重み付けされる。その結果、特定のクラスのキャリブレーションモデルに対する或るサンプルの影響は、その夫々のクラスにおけるメンバーシップの関数である。

#### 【0064】

線形の場合には、重み付けされた最小二乗法を適用して回帰係数を、因子に基

づく方法の場合は共分散マトリックスを計算する（例えば、N. Draper, H. Smith, 「応用回帰分析：第二版」, Ed., John Wiley and Sons, New York (1981)を参照のこと）。

吸収スペクトルのマトリックス  $X_k \in \mathbb{R}^{r \times w}$  および参照血液アナライト濃度  $Y \in \mathbb{R}^r$ （ここで、 $r$ は測定スペクトルの数であり、 $w$ は波長の数である）が与えられれば、各吸収スペクトルのクラス  $k$  におけるメンバーシップは、 $C_k \in \mathbb{R}^r$  の要素であるとしよう。そうすれば、主成分は次式で与えられる：

$$F = X_k M \quad (8)$$

ここで、 $M$ は、 $P$ の最初の  $n$ 個の固有ベクトルのマトリックスである。

重み付けされた共分散マトリックス  $P$ は、次式によって決定される：

$$P = X_k V X_k^T \quad (9)$$

ここで、 $V$ は、対角線上に  $C_k$ の要素をもった正方マトリックスである。

回帰マトリックス  $B$ は、次式によって決定される：

$$B = (F^T V F)^{-1} F^T V Y. \quad (10)$$

#### 【0065】

人工ニューラルネットワークのような反復法が適用されるときは、周波数を決定するためにメンバーシップが用いられ、サンプルが学習アルゴリズムに提示される。或いは、 $V$ に従ってスケールされた共分散と共に、拡張されたKalmanフィルターが適用される。

#### 【0066】

ファジー解除の目的は、正確な血液アナライト予測を生じる測定値のメンバーシップベクトルに基づいて、 $p$ 個の血液アナライト予測の最適な組合せを見出すことである。従って、ファジー解除は、血液アナライト予測のベクトルおよびクラスメンバーシップのベクトルから、一つのアナライト予測へのマッピングである。ファジー解除は、下記のような変換として記述することができる：

$$\hat{y} = d(c, [y_1 \ y_2 \ y_3 \ \dots \ y_p]) \quad (11)$$

ここで、 $d(\cdot)$  はファジー解除関数であり、 $c$ はクラスメンバーシップベクトルであり、

## 【0067】

$y_k$ は第k番目のキャリブレーションモデルの血液アナライト予測である。重心平均または重み付け平均のような現存するファジー解除の方法は、小さなキャリブレーションセットについて適用される。しかし、サンプルの数が充分であれば、 $d(\cdot)$ は制限条件付非線型モデルによって作成される。

## 【0068】

## ＜アルゴリズムマネージャ＞

アルゴリズムマネージャ<sup>10</sup> (図1参照) は、オペレータに結果を報告し、全てのアルゴリズム事象を調整し、クラスに基づいて特性をモニターし、必要に応じて規則を適合させる役割を負っている。クラス評価および血液アナライト予測の両者が、アルゴリズムマネージャに報告される。分類子もまた、確実なクラスメンバーシップの測定値を発生する。この測定値が現存するクラスの一つに適合しないときは、スーパーバイザーは、予測値が無効であることをオペレータに知らせる。エラーが機器、測定技術、またはサンプルの何れかに起因するものであるかどうかを決定するために、更なるスペクトル測定値が取られる。このエラー検出および補正アルゴリズムを用いて、更に多くのクラスが必要であるか、または機器がメンテナンスを必要とするかどうか決定される。

## 【0069】

## ＜実施＞

以下の議論は、血中グルコース濃度の予測のために開発された、血液アナライト予測のための、二つの形態のインテリジェント測定システム (IMS) の実施および実験結果を説明するものである。他の目的のためには、本発明の他の形態が開発され得ることを当業者は理解するであろう。第一の形態においては、四つの適切な予測モデルのうちの一つを決定するために、明瞭な分類システムが使用される。ファジー分類システムと称される第二の実施形態は、六つのクラスの夫々におけるクラスメンバーシップを決定するために、ファジーメンバーシップ規則を用いる。対応する六つの予測モデルの出力は、ファジー解除の手順を使用して組合され、一つの血中グルコース予測を生じる。

## 【0070】



以下の議論は、まずIMSの実施を含む全体の機器を説明し、その後の議論において、二つの実施形態の動作を説明する。最後の考察は、臨床研究から得られた実験結果を詳細に説明する。

#### 【0071】

この二つの実施形態は、血中グルコース濃度の予測に特異的なものである。しかし、本発明は、全ての血液アナライトおよび他の生物学的成分、並びにNIRを吸収する他の化合物の予測にも適している。

#### 【0072】

##### <機器の説明>

インテリジェント測定システムは、拡散反射率測定を通して患者の前腕のNIR吸収スペクトルを決定する、走査型分光計において実現される。集積機器およびIMSのブロック図が図9に示されており、これには一般的な機器部品、IMS 90および表示システム（出力装置）91が含まれている。この機器は、水晶ハロゲンランプ92、モノクロメータ93、患者インターフェースモジュール97、検出光学系98、およびInGaAs検出器94を用いる。患者95から検出された強度は、アナログ電子機器94によって電圧に変換され、また16ビットのA/Dコンバータ96によってデジタル化される。このスペクトルは、処理のためにIMSに通されてグルコース予測を生じ、または無効な操作を示すメッセージを生じる。

#### 【0073】

或いは、Perstorp Analytical NIRS 500分光計またはNicolet Magna-IR 760分光計を含む、商業的に入手可能な現存のNIR分光計と共にIMSを用いることができる。

#### 【0074】

##### <明確な分類システム>

##### 概観：

図10は、IMS-CCと称する明確なまたは古典的な決定規則による患者の分類を含んだ、IMSの実施形態を示している。この分類の目的は、アナライト予測のために、四つのキャリブレーションモデルのうち、何れを適用するかを決定することである。この決定は、特徴抽出102、103、分類100、および一組の決定規則の

適用104によって達成される。

【0075】

分類およびキャリブレーションに先立って、測定された非侵襲的吸収スペクトルは、主成分分析 (PCA) によって異常値検出<sup>99</sup>を受ける。当該システムのPCAモデルから著しく逸脱したスペクトルは、不満足なものとされ排除される。患者の性別および年齢に関する特徴は、処理105、106の後に、因子ベースの技術 (PCA およびPLS) によって抽出される。これらの特徴は一組の決定規則104に供給され、この規則は、測定の際にサンプリングされた組織容積の現在の状態および構造が与えられたときに、四つのクラス107、108、109および110の何れが患者の吸収スペクトルを最も良く表すかを決定する。この実施例では四つのクラスを示しているが、本発明は、グルコース予測精度のために必要な数のクラスおよび特徴にまで拡大されるものである。追加のクラスは、例えば水和、皮膚の厚さ、脂肪組織の厚さ、組織における血液の容積分画、血圧、ヘマトクリットレベル等に関する特徴に基づいて決定すればよい。

【0076】

また、吸収スペクトルは、キャリブレーションに適した方法で処理 (前処理1) 105される。この実施例は、全てのキャリブレーションモデルのための一つの前処理方法を含んでいるが、好ましい実施では、各キャリブレーションモデルについて別々の前処理方法を提供する。スペクトルに適用されるキャリブレーションモデルは、上記で述べた分類に基づいて決定され、該モデルの出力はグルコース予測である。図10に示した実施例は、四つのクラスに関連した四つのキャリブレーションモデルを含んでいる。しかし、一般的なケースでは、機器を使用する個人のスペクトル変動を表すのに必要とされるクラス数に等しい、任意の数のキャリブレーションを使用する。

【0077】

<詳細な説明>

NIRスペクトル管理:

測定されたNIRスペクトル $m$ は、1100~2500nmの波長範囲に均一に分布した吸光度値を含むベクトルである。今回の適用においては、 $N=1400$ である。測定の一

例が図1に示されている。

【0078】

異常値検出：

スペクトル異常値の検出は、主成分の分析および残余成分の分析によって行われる。まず、スペクトル $m$ が、先に（例示吸収スペクトルのキャリブレーションセット上で）主成分分析によって作成されたマトリックス $o$ に含まれる七つの固有ベクトル上に投影され、IMS-CCに保存される。この計算は次式で与えられ、

【0079】

【数2】

$$xpc_o = \sum_{k=1}^7 mo_k \quad (12)$$

【0080】

スコア $xpc_o$ の $1 \times 7$ ベクトルを生じる（ここで、 $o_k$ はマトリックス $o$ の第 $k$ 番目の列である）。残余成分 $q$ は次式に従って決定され、

【0081】

【数3】

$$q = m - xpc_o^T \quad (13)$$

【0082】

予想残部成分の標準偏差と三回比較される。こちら方が大きければ、当該サンプルは異常値であるとして、アルゴリズムマネージャによって報告される。

【0083】

処理1および特徴抽出1：

第一の特徴は、男性および女性のカテゴリーへの患者の分類の結果であり、スペクトル前処理、主成分分析による分解、および線形判別分析による分類化を含んでいる。この特徴は患者の性別の決定ではなく、他の患者のものと比較したと

きの、サンプリングされた組織容積の尺度を与える。

図11に示したこのプロセスは、異常値検出システム111から吸収スペクトル $m$ を受取る。波長選択112を適用して、脂肪組織におけるスペクトル範囲を、脂肪組織にの脂肪による顕著な吸収を持った領域(1100~1400nm)まで切り取る。次に、このスペクトルを、インテリジェントシステムに含まれており、且つ先の例示サンプルの組から決定された予想または参照スペクトル $\bar{m}$ にそれを適合させる回転によって、多変量散乱補正113(P. Geladi, D. McDougall, H. Martens, 「肉の近赤外反射率スペクトルの線形化および散乱補正」, Applied Spectroscopy, vol. 39, pp.491-500, 1985を参照のこと)により処理する。まず、次式に従って、スペクトルは線形回帰を介して適合される:

$$m = a + b\bar{m} + e \quad (14)$$

ここで、 $a$ および $b$ は傾斜および切片であり、 $e$ は適合におけるエラーである。次に、このスペクトルは次式によって補正される:

$$x = (m - a) / b \quad (15)$$

#### 【0084】

ここで、 $x$ は処理された吸収スペクトルである。この処理されたスペクトルは、(例示吸収スペクトルのキャリブレーションセット上の)主成分分析114によって先に形成された固有ベクトル $p_k$ 上に投影され、IMS-CCに保存される。図11に示したこの計算は、スコア $x p c$ の $1 \times N$ ベクトルを生じる

最初の $M$ スコア(この適用では $M=5$ )に基づいて患者を分類するために、判別関数が適用される。図11に示すように、このスコアは判別式 $w$ との外積によって回転さ

れて、スカラー $L$ (115)を生じる。この結果は $\bar{L}$ 、即ち、二つのクラスの間の中央値と比較される。もし、 $L > \bar{L}$ であれば、患者は女性118に分類され、特徴 $z_1=1$ で

ある。そうでなければ、そのスペクトルは男性117に属するものとして分類され

、 $z_1=0$ である。

【0085】

処理2および特徴抽出2：

第二の特徴抽出プロセス<sup>103</sup>（図10参照）は、図12に表されており、部分最小二乗回帰（PLS）により作成された線形モデルを使用した、患者の年齢予測を含んでいる。まず、波長領域が1100~1800nmの領域に切り取られる<sup>120</sup>。次に、IMS-CCの一部であるキャリブレーションモデルによって、患者の年齢が予測される。このモデルは、例示サンプルのキャリブレーションセット上でPLSにより作成されたものであり、ベクトル $w$ に含まれる一組の係数からなっており、図12に示すように適用されて、年齢予測 $a$ を生じる<sup>121</sup>。この患者は、図12に詳述されているように、 $a$ を平均年齢 $\bar{a}=49$ と比較することにより、「若年」または「熟年」として分類される。この分類の結果は計算された特徴 $z_2$ であり、これは「熟年」<sup>123</sup>または「若年」<sup>124</sup>に夫々対応して、0または1の値を取る。

【0086】

メンバーシップ規則：

図13に示したメンバーシップ規則<sup>104</sup>は、測定された吸収スペクトルから血中グルコース濃度を予測するための、適切なキャリブレーションモデルを決定する。二つの特徴 $z_1$ および $z_2$ に基づいて、四つのクラスが可能である。その決定の結果は、PLS1-4と記した、血中グルコース濃度を予測するために使用する四つのキャリブレーションモデルのうちの一つを選択することである。

【0087】

患者の明かな観察ではなくスペクトルデータに基づくこの分類は、患者の組織の状態を示す故に必要なものである。例えば、「熟年」の分類は、患者のスペクトルが、先に老いた個体から集めたスペクトルに類似しているように見えることを示している。この結果は年齢と相関するが、必ずしも実際の暦年齢に基づいて推定されるものではない総体的なスペクトル特性を反映する。

【0088】

前処理3：

吸収スペクトルは、上記で述べたMSC、および最終衝撃反応フィルター<sup>125</sup>の形

の31点Savitsky-Golay一次導関数によるキャリブレーションのために、特別に処理される (A. Svitzky, M. Golay, 「単純化された最小二乗法によるデータのスムージングおよび微分」, Anal. Chem., vol. 38, no. 8, pp. 1627-1639, 1964 参照)。その結果は、減算

による平均中央値、 $\bar{x}$ , 即ち、IMS-CC に保存されている例示サンプルのキャリブレーションセットからの平均処理された吸収スペクトルである。次の波長を含むように波長選択が行われる: 1100~1350nm、1550~1750nm、および2050~2375nm。

【0089】

予測モデル選択1-2:

図10の二つの選別器126, 127に記載した応用のために、患者の分類に基づいて、四つのキャリブレーションモデルのうちの一つが選択される。

【0090】

キャリブレーションモデルPLS1, PLS2, PLS3, PLS4:

四つのキャリブレーションモデル107~110は、夫々、 $x$  をグルコースの予測値にマップする係数の $1 \times N$ ベクトルからなっている。係数の夫々のセットは、その関連のクラスに属するものとして分類されたサンプル (キャリブレーションセットからの) を使用して作成されたものである。従って、これらのモデルは、それらの夫々のクラスに分類される患者について、グルコース濃度レベルを予測することに制限される。

【0091】

処理されたスペクトル $x$ 、分類 $c$ 、および $c$ に付随するモデル係数 $w_c$ が与えられれば、血中グルコース予測値は次式により与えられる:

【0092】

【数4】

$$\hat{y} = \sum_{t=1}^N w_{c,t} x_t \quad (16)$$

## 【0093】

ここで、 $w_{c,k}$ は、 $w_c$ の第 $k$ 番目の要素である。

## 【0094】

## &lt;ファジー分類システム&gt;

概観：

図10に示した明確なクラス境界に基づく分類システムは、血液アナライト評価に適用可能な一組のクラスを提供するが、組織サンプルの光学的特性は連続的な値に亘って変化する。明瞭なクラス境界は存在せず、多くの測定値は複数のクラスの間に入る傾向があり、幾つかのクラスの何れかにおいて、統計的に等しいメンバーシップの機会を有する。従って、硬直したクラス境界および相互に排他的なメンバーシップ関数は、標的集団の性質に反するように思える。

## 【0095】

IMS-FCと称する図14に示したシステムは、夫々のクラスにおける連続した等級を定義するファジーセットを用いる。このシステムは、患者を明瞭かつ独立したグループの中に分類するのではなく、六つのクラス(150~155)の夫々において、特定の患者についてのメンバーシップの程度を決定する。従って、各患者は全てのクラスにおけるメンバーシップを共有し、並列なキャリブレーションモデルの夫々は、血液アナライトベースの予測に寄与する機会を有する。

## 【0096】

当該システムにおける全キャリブレーションモデルの予測の重み付けされた組合せ(クラスメンバーシップに基づく)は、キャリブレーションモデルの明かな連続性を生じる。例えば、二つのクラスの間点にいる患者は、二つの(キャリブレーションモデル)一方ではなく両方を使用して予測され、より大きなレベルの信頼性をもった予測を生じる。同様に、キャリブレーションは重み付けされた主成分回帰(WPCR)によって作成され、明瞭な母集団に対して排他的ではない。

## 【0097】

IMS-CCと同様に、ファジーシステム(IMS-FC)は、スペクトル情報に基づいて排他的に分類する。測定された吸収スペクトルは、特徴抽出のために前処理され

る。この実施例における特徴は、スペクトル的に現れる体脂肪の吸収、およびサンプリングされた組織容積の見かけの年齢に関連した連続的な（計算された）変数である。ファジー化は、男性、女性、若者、中年および熟年のサブセットに関連した五つのメンバーシップ値を生じる一組のメンバーシップ関数によって起きる。これらのメンバーシップ値は、決定規則146によって変換されて、六つのクラスの夫々におけるクラスメンバーシップの程度を生じる。

#### 【0098】

当該スペクトルはまた、キャリブレーションに適した方法で前処理され、六つのキャリブレーションモデルの夫々に適用される。その結果（六つの血中グルコース評価）は、ファジー解除149のプロセス（そこでは、各予測の影響を重み付けするためにクラスメンバーシップの程度が用いられる）を介して合体される。

#### 【0099】

この実施例は特定の数の特徴、クラス、決定規則およびキャリブレーションモデルを含んでいるが、本発明は、血液アナライト予測を生じることが示された構成において、夫々を任意の数だけ使用してもよい。更に、本発明は、血液アナライト予測または他のアナライト測定を目的としたファジー分類の使用をカバーする。

#### 【0100】

##### <詳細な説明>

##### NIRスペクトル測定：

測定されたNIRスペクトル、 $m$ 、111は、波長範囲1100~2500nmに均一に分布した吸光度値を含むベクトルである。この応用において、 $N=1400$ であり、また測定の一例は図1に示されている。

#### 【0101】

##### 異常値検出：

スペクトル異常値の検出99は、主成分分析および残余成分の分析によって行われる。最初に、キャリブレーションセット上での主成分分析により先に作成され、且つIMS-FCに保存された、マトリックス $\sigma$ に含まれる七つの固有ベクトル上にスペクトル $m$ が投影される。この計算は次式により与えられて、 $1 \times 7$ ベク



トルのスコア、 $xpc_o$ を生じる：

【0102】

【数5】

$$xpc_o = \sum_{k=1}^7 mo_k \quad (17)$$

【0103】

(ここで、 $o_k$ はマトリックス $o$ の第 $k$ 番目の列である)。残余の成分 $q$ は、次式に従って決定され、

【0104】

【数6】

$$q = m - xpc_o o^T \quad (18)$$

【0105】

またキャリブレーションセットから決定された予想残余成分の標準偏差と三回比較される。もしそれよりも大きければ、当該サンプルは、異常値であるとしてアルゴリズムマネージャにより報告される。

【0106】

処理4 (140) および特徴抽出3 (141) :

IMS-FCのための最初の特徴は、1100~1380nmの範囲の吸収帯に現れる脂肪組織に蓄積された脂肪に関連する。この特徴は、図15Aに示すように、1100~1380nmはンイで多変量分散補正160(先に説明した)を行うことにより抽出される。波長1208nmに対応する吸光度値は、測定された吸収スペクトルに関連したこの特徴の値 $z_o$ である。

【0107】

処理5 (143) および特徴抽出4 (144) :

図15Bに示した第二の特徴抽出は、測定された吸収スペクトルに基づいて患者の年齢の予測を生じる。まず、波長範囲が1100~1800nmの領域に切り取られる。

162。次に、IMS-FCの一部であるキャリブレーションモデル163によって患者の年齢が予測される。代表的なサンプルのキャリブレーションセット上でOLSによって作成されたこのモデルは、ベクトル $w$ に含まれる一組の係数からなり、図12に示したように適用されて、年齢予測 $z_4$ を生じる。

【0108】

ファジーメンバーシップ関数：

ファジーメンバーシップ関数142、145は、後で決定規則により結合される特定のサブセットにおける、患者のメンバーシップの程度を決定するために使用される。各メンバーシップ関数は、入力された特徴をガウス関数によって0~1の間の値にマップする。メンバーシップ関数を表すために用いられる一般式は下記の通りである：

$$y = e^{\frac{-1}{2\sigma^2}(\bar{z}-z)^2} \quad (19)$$

ここで、 $y$ は或るサブセットにおけるメンバーシップの程度であり、 $z$ はメンバーシップを決定するために使用される特徴であり、 $\bar{z}$ はファジーサブセットの平均または中央値であり、 $\sigma$ は標準偏差である。

【0109】

図16では、メンバーシップ関数1 (142) およびメンバーシップ関数2 (145) と称する二つの広いセットが使用される。メンバーシップ関数1は、二つのサブセット (男性173および女性174) を使用して、患者の性別170を表す。メンバーシップ関数2は後述の三つのサブセットを使用して、患者の年齢171を表す。各サブセットにおけるメンバーシップの程度は、式 (15) によって計算され、クラスメンバーシップを割当てするためにファジーオペレータおよび決定規則によって使用される。

【0110】

図16 (頂部) に示すメンバーシップ関数170の第一の組は、脂肪の吸収に関連した特徴 (特徴3) に基づいて、男性サブセットおよび女性のサブセットにおけるメンバーシップの程度を決定するガウス関数である。各サブセットに関連し

た（式15と共に用いられる）平均および標準偏差が、大母集団の患者から決定された。これらは表1に列記されている。数字に示されるように、 $z$ が大きいほど、患者が女性のカテゴリーに入る可能性が大きい。逆に、より低い $z$ は、女性のカテゴリーにおいて低く、且つ男性のカテゴリーにおいて高いメンバーシップを与える。

#### 【0111】

図16（底部）に示した第二の組のメンバーシップ関数は、年齢の予測を表す特徴（特徴4）に基づいて、若年、中年および熟年のカテゴリーにおけるメンバーシップの程度を決定するガウス関数である。三つのカテゴリーの夫々に関連した平均および標準偏差は、患者の標的集団の検査に基づいて質的に決定された。これらを表2に列記した。

#### 【0112】

表1. 図16にプロットしたメンバーシップ関数1のためのパラメータ

サブセットのカテゴリー	平均 (AU)	標準偏差 (AU)
男性	0.6	0.03
女性	0.54	0.02

#### 【0113】

表2. 図16にプロットしたメンバーシップ関数2のパラメータ

サブセットのカテゴリー	平均 (年)	標準偏差 (年)
若年	30	7
中年	50	10
熟年	70	7

#### 【0114】

メンバーシップ関数への特徴入力のための異常に高くまたは低い値は、サブセ

ットの予想範囲の外にあり、低いメンバーシップ値が割当てられる。この情報はアルゴリズムマネージャに与えられ、その患者が、キャリブレーションモデルが構築されていないクラスに属することを示す。現在の実施例では、全サブセットについて  $y < 0.1$  のとき、予測値には低い信頼性レベルが割当てられる。

#### 【0115】

説明したメンバーシップ関数は、特定の患者母集団のために設計されており、全ての可能な個人に対して一般化することはできない。しかし、本発明は、血液アナライツ予測について、与えられたクラスにおけるメンバーシップの程度を患者に割当てするための、メンバーシップ関数の任意の使用をもカバーするものである。例えば、他のサブセットには、水和のレベル、皮膚の厚さ、脂肪組織の厚さ、組織における血液の容積分、血圧、およびヘマトクリットレベルが含まれる。一般的セット当りのサブセットの数もまた、血液アナライツの正確な予測のための判別の必要なレベルに応じて、任意に増加することができる。

#### 【0116】

##### ファジー決定規則：

メンバーシップ関数およびメンバーシップ関数<sup>2</sup>の出力は、それぞれ二つおよび五つのメンバーシップ値であり、これらは性別および年齢に関するサブセットに関連している。決定規則<sup>146</sup>はオペレータおよび干渉のセットであり、これらはサブセットのメンバーシップ値を組合せて、血中グルコース予測のために使用されるクラスメンバーシップにする。特定の規則は、エラー参照源において見つからなければ、先に記載したサブセットの全ての可能な組合せである。この規則は、その前身を含む二つのサブセットメンバーシップ値の最小を決定することにより実施される、ファジー「および」オペレータを用いる。

#### 【0117】

クラスメンバーシップの一例として、割当てプロセスは、患者が特徴<sup>3</sup>および<sup>4</sup>について夫々0.55AUおよび60歳の値を有するように決定されると仮定する。図16から、男性および女性のサブセットにおけるメンバーシップの値は、それぞれ略0.82および0.3である。同様に、若年、中年、および熟年のサブセットについてのメンバーシップ値は、0.06および0.35である。図17における規則から、

以下のクラスメンバーシップ値が計算される。

【0118】

1. 男性で且つ若年 =  $\min(0.82, 0.0) = 0.0$
2. 男性で且つ中年 =  $\min(0.82, 0.6) = 0.6$
3. 男性で且つ熟年 =  $\min(0.82, 0.35) = 0.35$
4. 女性で且つ若年 =  $\min(0.3, 0.0) = 0.0$
5. 女性で且つ中年 =  $\min(0.3, 0.6) = 0.3$
6. 女性で且つ熟年 =  $\min(0.3, 0.35) = 0.3$

クラスメンバーシップベクトルは次式で与えられ、

【0119】

【数7】

$$d = [0.0 \quad 0.6 \quad 0.35 \quad 0.0 \quad 0.3 \quad 0.3] \quad (20)$$

【0120】

予測グルコース濃度の集合のために、ファジー解除ブロックに供給される。リストされる結果は、各クラスに関連したキャリブレーションモデルである。この例では、第二のキャリブレーションモデル (WPCR2) 151が、測定されたスペクトルに最も類似したスペクトルを使用して作成される。しかし、測定されたスペクトルはまた、第三、第五および第六のクラスにおけるメンバーシップを有している。これらのクラスにおけるメンバーシップの程度は、その後、血液アナライト予測のためのキャリブレーションモデルの組合せを決定するために用いられる。

【0121】

前処理 6 (147) :

吸収スペクトルは、上記で述べたMSCおよび有限衝撃応答フィルタの形態の31点Savitsky-Golay一次微分によるキャリブレーションのために、特に処理される (A. Svitzky, M. Golay, 「単純化された最小二乗法によるデータのスムージングおよび微分」, Anal. Chem., vol. 38, no. 8, pp. 1627-1639, 1964参照)。この結果は、減算によ

る平均-中央値、 $\bar{x}$ 、即ち、IMS-FC に保存され且つキャリブレーションセットから決定された、平均処理された吸収スペクトルである。波長選択は、次の波長を含めるように行われる：1100～1350nmおよび2050～2375nm。

#### 【0122】

##### キャリブレーション：

図14におけるキャリブレーションプロセスは、全てのキャリブレーションモデルを使用した血液アナライタの予測を含んでいる。従って、キャリブレーションブロックは、六つの血液アナライタ予測を生じる単一入力/多重出力動作を表している。この六つのキャリブレーションモデルは、夫々、 $x$ を血中グルコース濃度の予測値にマップする係数の $1 \times N$ ベクトルからなっている。各組の係数は、母集団（例示サンプルのキャリブレーションセット）における全てのサンプルを使用して形成された。しかし、各キャリブレーションサンプルは、式8～10に記載の重み付けされた主成分回帰法を使用して重み付けされた。従って、これらのモデルは六つのクラスに関連している。

#### 【0123】

処理されたスペクトル $x$ 、およびクラス $c$ に関連したモデル係数 $w_c$ が与えられれば、第 $c$ 番目のモデルについての血中グルコース予測は次式で与えられる：

#### 【0124】

##### 【数8】

$$\hat{y}_c = \sum_{k=1}^N w_{c,k} x_k \quad (21)$$

#### 【0125】

ここで、 $w_{c,k}$ は、 $w_c$ の第 $k$ 番目の要素である。

#### 【0126】

##### ファジー解除：

ファジー解除<sup>149</sup>は、クラスメンバーシップの程度によって、複数の予測値を

一つに合体させるために使用される。ファジー解除の前に、クラスメンバーシップ値 $d$ のベクトルは単位長さに正規化される。ファジー解除プロセスは図1.8に示されており、程度の高いクラスメンバーシップを持ったクラスに関連したキャリブレーション予測によって最も影響される予測をもたらす。この実施例は、程度が最も高いクラスメンバーシップを持ったキャリブレーションモデル出力に好都合な方に、予測値を大きくバイアスさせる。しかし、他の実施例も本発明によって示唆される（即ち、全ての予測値の単純平均、または解く手の値よりも大きいメンバーシップ値に対応する全ての予測値の平均）。

#### 【0127】

##### <実験結果>

##### 概観：

二つの実施例（IMS-CCおよびIMS-FC）の実施可能性および特性を実証するために研究を行った。この研究の全体を通して糖尿病患者が走査され、参照血中グルコース濃度を決定するために血液が採取された。患者は、キャリブレーションセットおよび試験セットにランダムに分離されて、キャリブレーションモデルを構築され、試験された。比較の目的で、標準（PLS）キャリブレーションが行われた。最後に、二つの実施例の特性が試験され、標準キャリブレーションと比較された。

#### 【0128】

##### 実験：

地域の糖尿病ケア施設において、年齢、性別および民族性の多様な糖尿病患者（266）を採用し、各参加者に関する詳細な人口統計情報を記録した。各患者の前腕部で反復して4回の吸収スペクトルを測定し、参加者当りのサンプルの数は一つに制限された。同時に採取した静脈採血を、独立した血液研究所によって、ヘキサキナーゼ酵素法により化学的に分析し、参照グルコース濃度を測定した。母集団の平均グルコース濃度は120mg/dLであり、標準偏差は50mg/dLであった。

#### 【0129】

データは、ランダム選択を使用して、キャリブレーションセットおよび試験セ

ットに分割された。このキャリブレーションセットを使用して、図10および図14における分類、およびキャリブレーションに必要なモデルを構築した。この試験セットは、構築されたシステムに適用され、また評価のために使用された。

#### 【0130】

##### 結果：

##### 標準キャリブレーション

比較の目的で標準PLSキャリブレーションを作成し、これを異常値分析および前処理後にデータについて評価した。この（PCA-q残部）異常値分析を上記のようにして行い、異常に高い残余成分のため36サンプルを除去した。吸収スペクトルを、MSCおよび31点Savitsky-Golay一次微分によって処理した。この結果は、キャリブレーションおよび試験セットの両方からキャリブレーションセットの平均スペクトルを差し引くことによって、平均中央値化された。

#### 【0131】

キャリブレーションセットにPLSを適用し、相互検証（leave-one-out）によって予測エラーを最適化することにより、因子の数（20）が選択された。全てのキャリブレーションサンプルおよび20因子を使用して、最終PLSキャリブレーションモデルが構築された。キャリブレーションおよび試験セットの両者にキャリブレーションモデルを適用した。その結果を表3に列記した。

#### 【0132】

表3： インテリジェント測定システムを標準キャリブレーション法と比較する予測結果。IMS-CCは明確な分類を伴うシステムに対応する（図10）。IMS-FCはファジー分類を含む（図14）



予測の方法	試験セットの結果			キャリブレーションセットの結果		
	相対的エラー（パーセン	予測の標準エラー（mg/d L）	相関係数	相対的エラー（パーセン	予測の標準エラー（mg/d L）	相関係数
PLS	26.2	43.9	0.48	26.2	43	0.53
IMS-CC	23.6	35.2	0.72	20.2	33.4	0.75
IMS-FC	19.7	30.5	0.8	18.4	29.5	0.82

## 【0133】

明確な分類：

先のセクションで説明した異常値を除去し、キャリブレーションセットを使用してパラメータ、固有ベクトル、および図10に示した構造のキャリブレーションモデルを決定した。これは、異常値分析のための固有ベクトル（o）、MSCのための平均スペクトル、図11に示した固有ベクトル（p）および判別関数（w）、図12に示した年齢キャリブレーション（W）、および図10の処理3におけるMSCのための平均スペクトルを含んでいる。

## 【0134】

次に、図13のメンバーシップ規則を使用してキャリブレーションを分類し、四つの個別サブセットに分離した。各サブセット、または図10のキャリブレーションモデルPLS1-4に対応するクラスについて、キャリブレーションモデルを作成した。各キャリブレーションモデルはPLSによって作成され、また、因子選択はキャリブレーションセット上での相互検証によって行われた。

## 【0135】

この構築されたIMS-CCをキャリブレーションおよび試験セットに適用し、結果を表3に列記した。試験セット特性は基礎キャリブレーションに対して顕著に改善し、予測システムに起因した特性改善を示していることが分かる。

## 【0136】

## ファジー分類：

先のセクションで説明した異常値を除去し、キャリブレーションセットを使用してパラメータ、固有ベクトル、および図14に示した構造のキャリブレーションモデルを決定した。これは、異常値分析のための固有ベクトル(o)、図15AのMSCのための平均スペクトル、図11に示した固有ベクトル(p)および判別関数(w)、図15Bの年齢キャリブレーション(W)、および図10の処理<sup>3</sup>におけるMSCのための平均スペクトルを含んでいる。ファジー分類システムのセクションで説明したメンバーシップ関数および他の全てのパラメータを適用した。

## 【0137】

次に、このキャリブレーションセットを、図16および図17のメンバーシップ関数および規則を使用して分類し、キャリブレーションセットの各サンプルについて、クラスメンバーシップ値を作成した。図14に示した六つのキャリブレーションモデルを、式8~10(重み付けした主成分回帰)を使用して作成した。この六つのキャリブレーションモデルは、キャリブレーションセット上での相互検証によって最適化され、最終モデルは、全てのキャリブレーションセットサンプルおよび最適数の因子を使用して作成された。

## 【0138】

構築されたIMS-FCをキャリブレーションおよび試験セットに適用し、その結果を表3に列記した。試験セット特性は基礎キャリブレーションおよびIMS-CCの両方に対して顕著に改善され、ファジー分類システムの使用による特性改善を示していることが分かる。

## 【0139】

考察：

表3の結果は、正確さ、精度および有意性において、標準PLSモデルに対する改善を実証している。加えて、ファジー分類システムを用いたIMS(IMS-FC)は、明確なシステムを使用したIMSよりも性能が優れていることが示された。IMS-Cが四つのクラスを使用するのに対して、IMS-FCは六つのクラスを使用するので

、その結果は、明確システム VS. ファジーシステムの特性に関する最終的な判断を提供しない。しかし、データ点の数が制限され、また問題の次元が大きいときには、クラスの増加によってクラスに付随するキャリブレーションを行うのに使用されるデータの減少を生じるので、IMS-CCによって作成できるモデルの数は制限される。IMS-FCでは、全てのサンプルがキャリブレーションモデルの作成に使用されるので、この制限を同程度に共有することはない。

#### 【0140】

最後に、IMSの有用性は立証されたが、製品に応用する前に、その結果における更なる改善が必要である。必要な改善の主な領域は、機器のノイズおよび安定性、参加者に対するインターフェース、およびキャリブレーションに利用可能なサンプルの数である。

#### 【0141】

ここでは好ましい実施例を参照して本発明を説明したが、当業者は、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、ここに記載した適用を他の応用で置き換え得ることを容易に予想するであろう。従って、本発明は特許請求の範囲によってのみ制限されるべきものである。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【図1】

図1は、血液アナライタを非侵襲的に測定するための、本発明によるインテリジェントシステムのアーキテクチャーを示すブロック概略図である。

##### 【図2】

図2は、典型的な非侵襲的吸収スペクトルである。

##### 【図3】

図3は、本発明によるパターン分類システムのブロック概略図である。

##### 【図4A】

図4Aおよび図4Bは、ここに開示するパターン分類システムの二つの実施例を示す、二つの異なったフロー図を与える。図4Aは、本発明による相互に排他的な主なクラスを示す。

##### 【図4B】

図4Aおよび図4Bは、ここに開示するパターン分類システムの二つの実施例を示す、二つの異なったフロー図を与える。図4Bは、本発明に従って、二以上のクラスへのメンバーシップを割当てるために適用されるファジー分類化を示す。

【図5】

図5は、本発明による相互に排他的なクラスのための、一般的キャリブレーションシステムを示すブロック概略図である。

【図6】

図6は、本発明による相互に排他的なクラスのための、並列キャリブレーションモデルの一例を示すブロック概略図である。

【図7】

図7は、本発明によるファジークラス割当てのための、一般的キャリブレーションシステムを示すブロック概略図である。

【図8】

図8は、本発明によるファジー集合割当てのための、並列キャリブレーションモデルの一例を示すブロック概略図である。

【図9】

図9は、本発明によるインテリジェント測定システム機器のブロック概略図である。

【図10】

図10は、本発明による明確な分類規則を備えたインテリジェント測定システムのブロック概略図である。

【図11】

図11は、本発明による、図10の前処理1および特徴抽出1の処理工程を示すフロー図である。

【図12】

図12は、本発明による、図10の前処理2および特徴抽出2の処理工程を示すフロー図である。

【図13】

図13は、本発明によるメンバーシップ規則を示すブロック概略図である。

【図14】

図14は、本発明によるファジー分類を化備えた、インテリジェント測定システムのブロック概略図である。

【図15】

図15は、本発明による、図14に示したファジー分類化システムのための、特徴抽出プロセスの前処理を示すフロー図である。

【図16】

図16は、図14のファジー分類化システムのためのメンバーシップ関数をプロットした一対のグラフを提供する。ここでは、本発明に従って性別および年齢に関連したサブセットにおけるメンバーシップの程度を決定するために、二つの特徴が使用される。

【図17】

図17は、本発明によるファジーメンバーシップ規則を示すブロック概略図である。

【図18】

図18は、本発明によるファジー解除プロセスを示すブロック概略図である。

【図1】

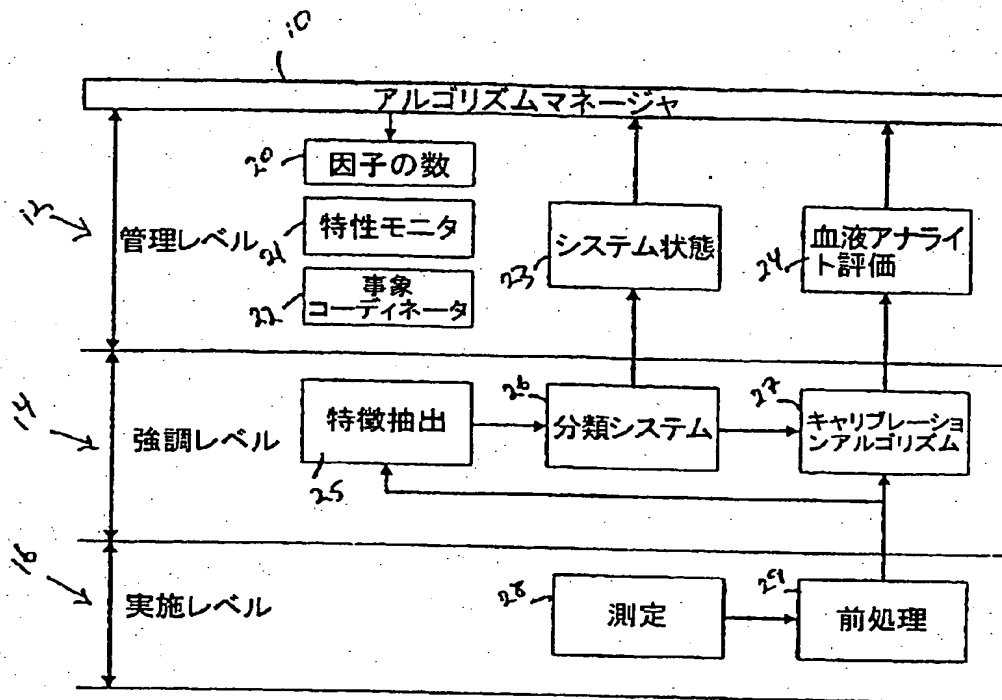


Fig. 1

【図2】

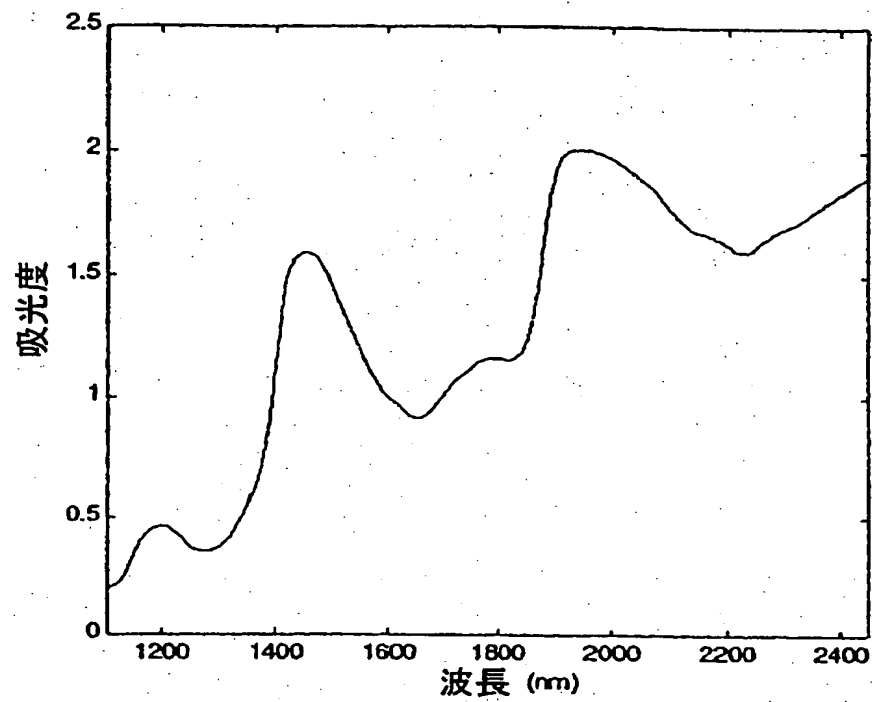


Fig. 2

【図3】

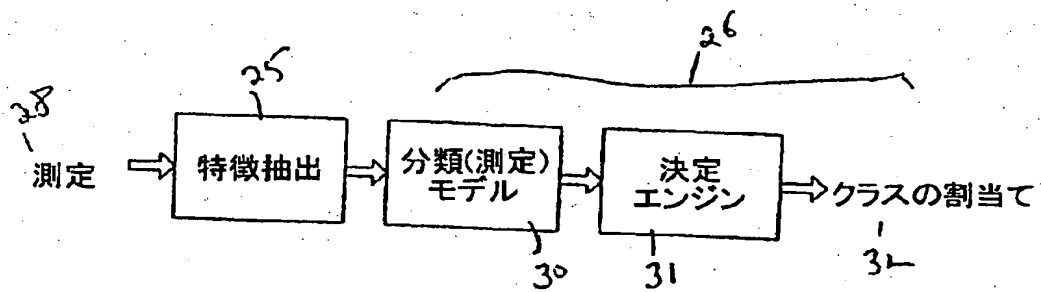
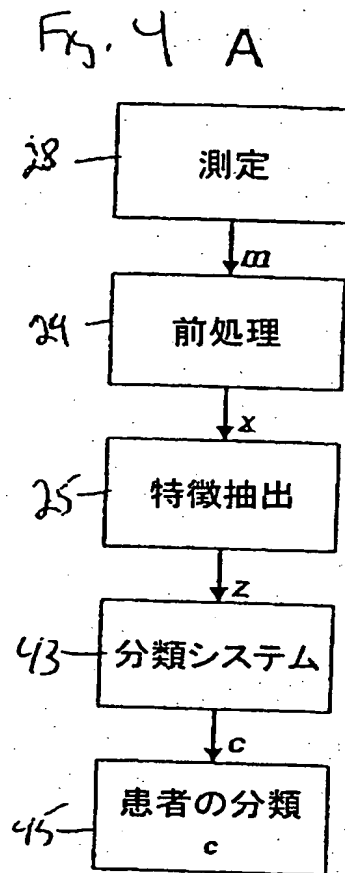


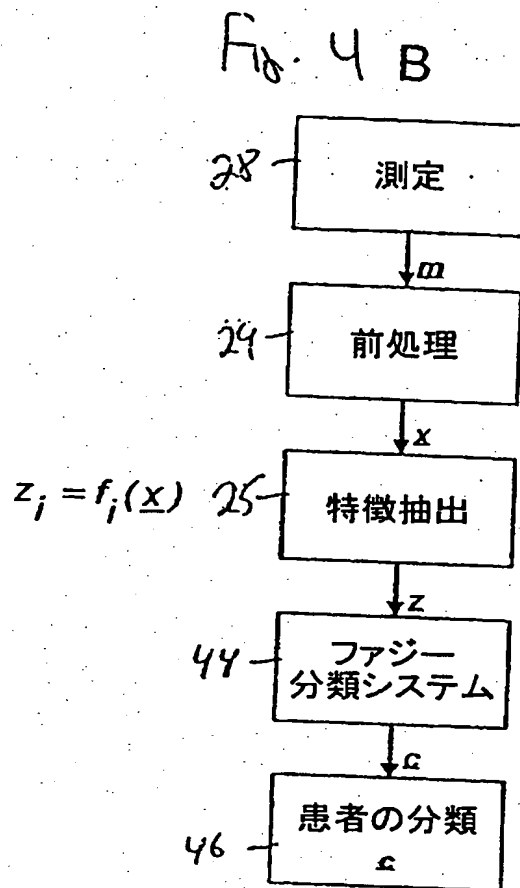
Fig. 3

【図4A】





【図4B】



【図5】

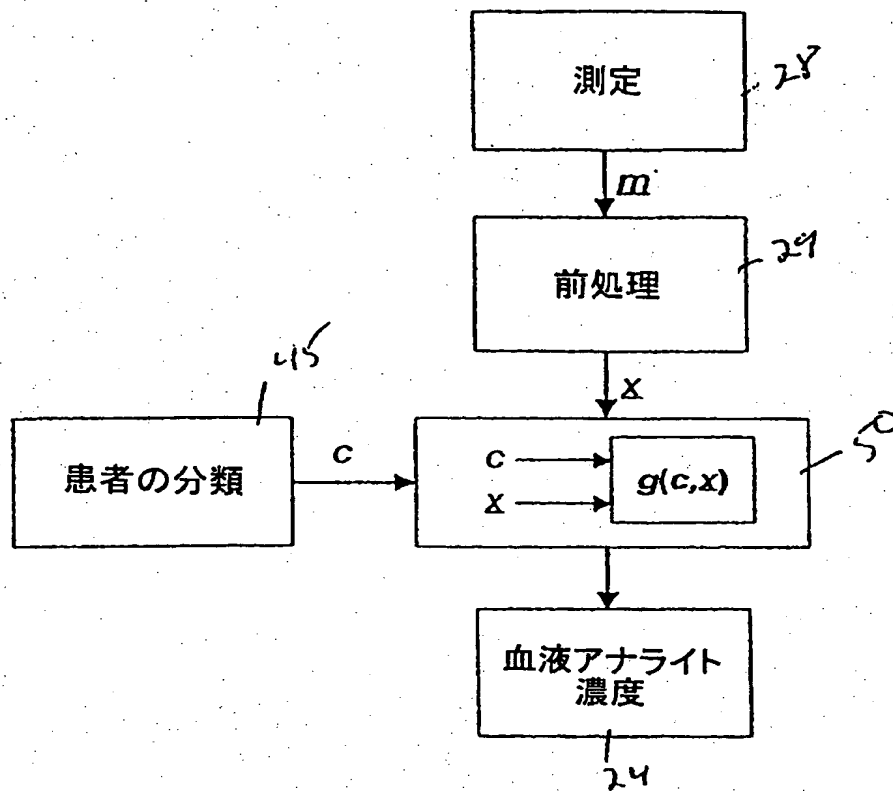


Fig. 5

【図6】

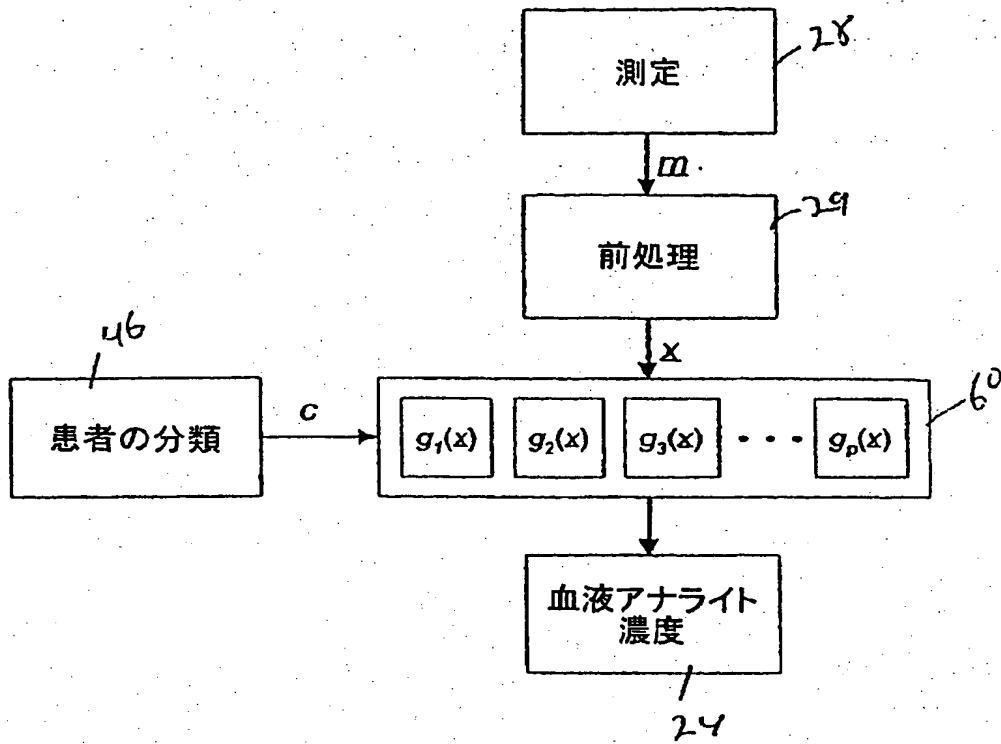


Fig. 6

【図7】

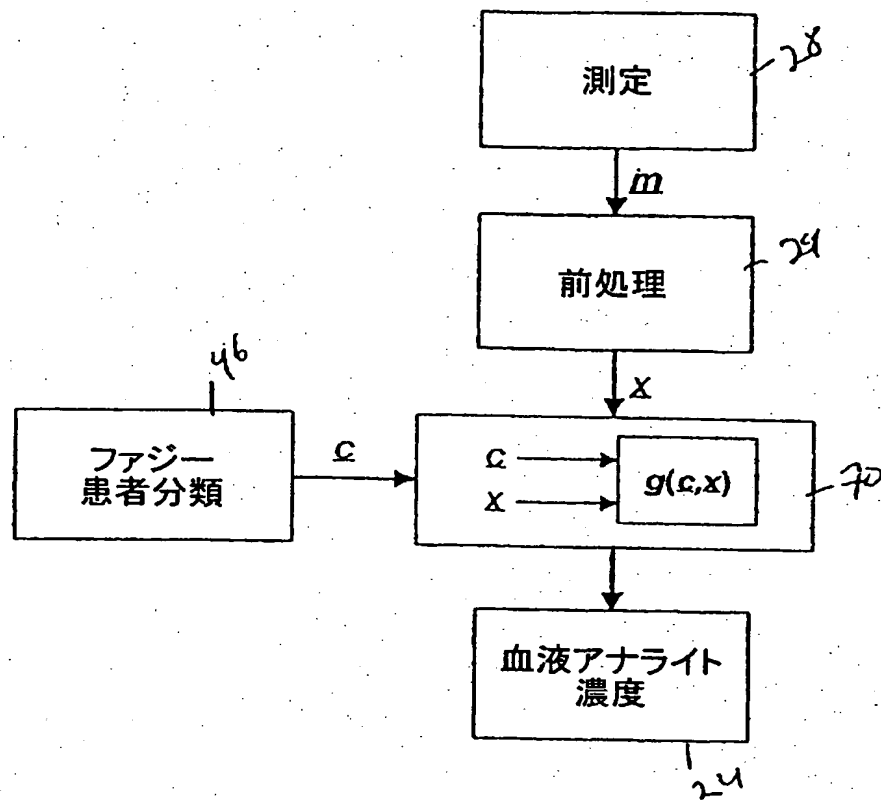


Fig. 7

【図8】

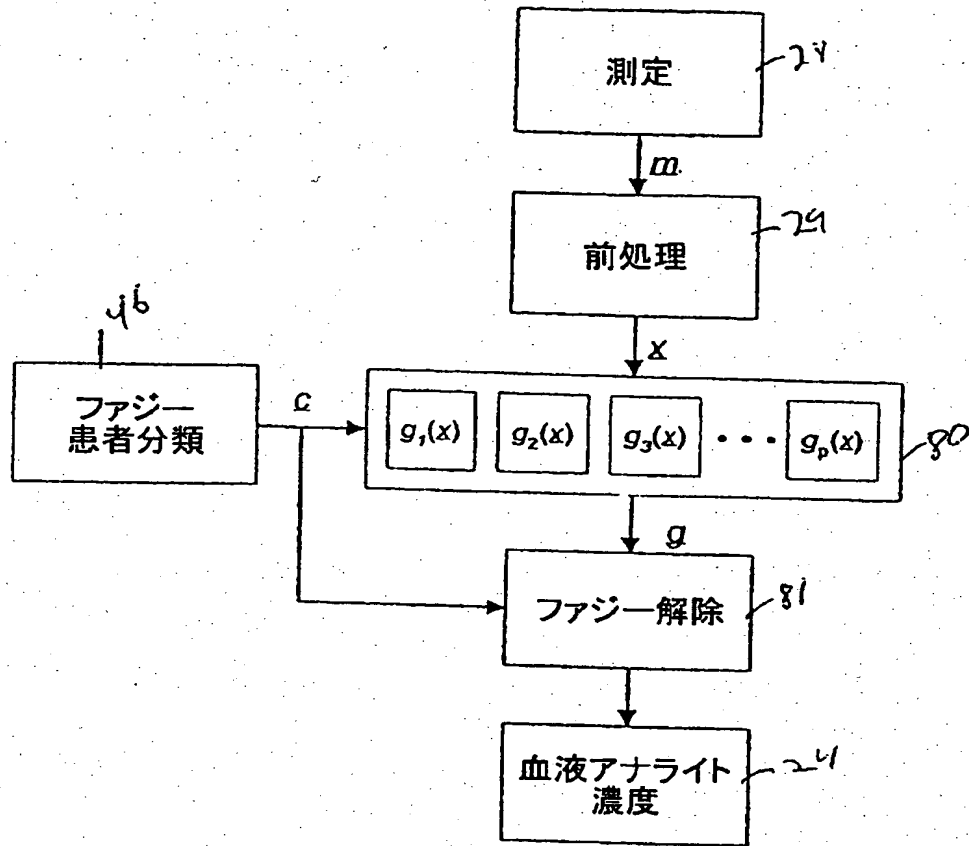


Fig. 8

【図9】

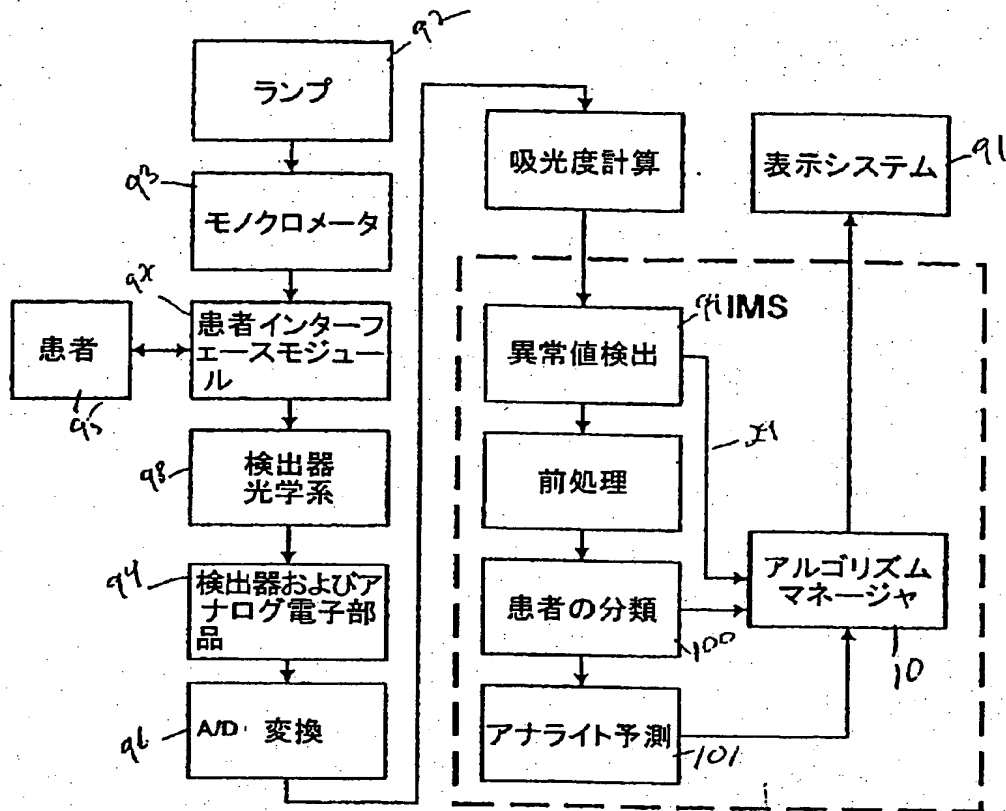


Fig. 9

【図10】

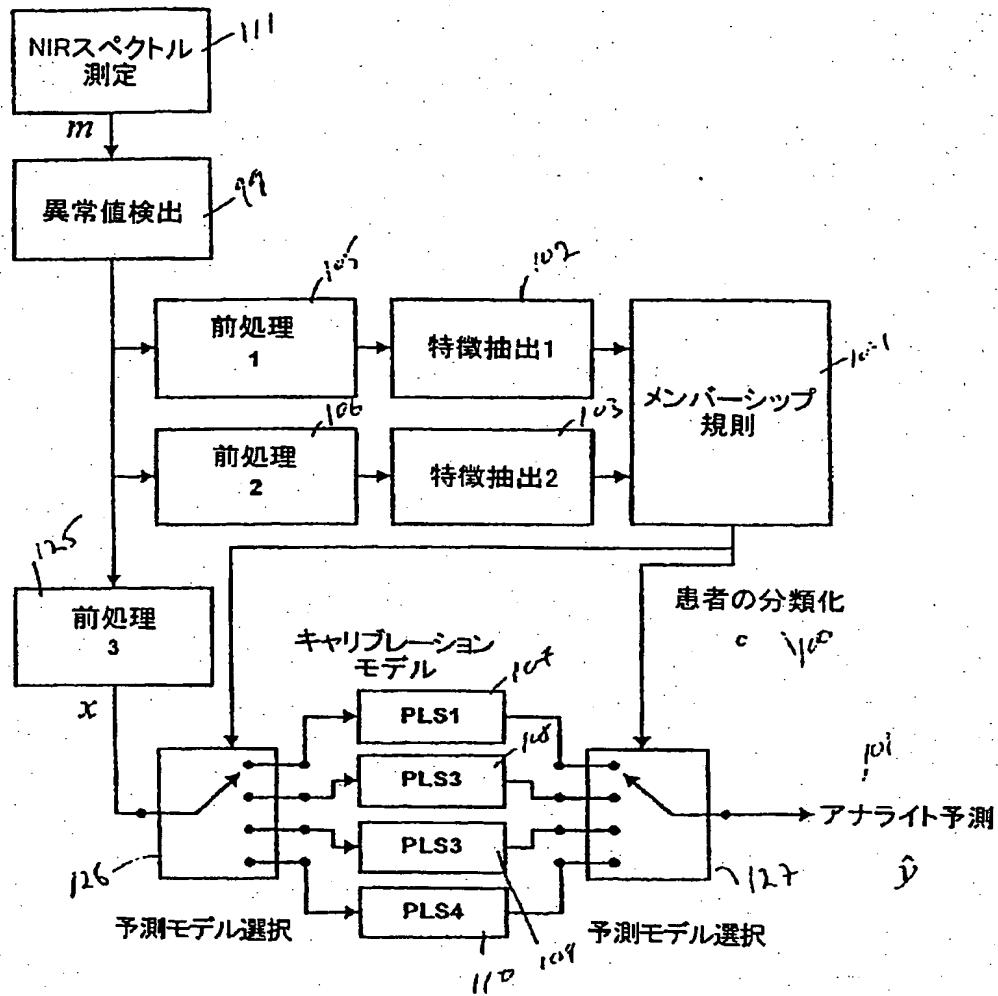


Fig. 10

【図11】

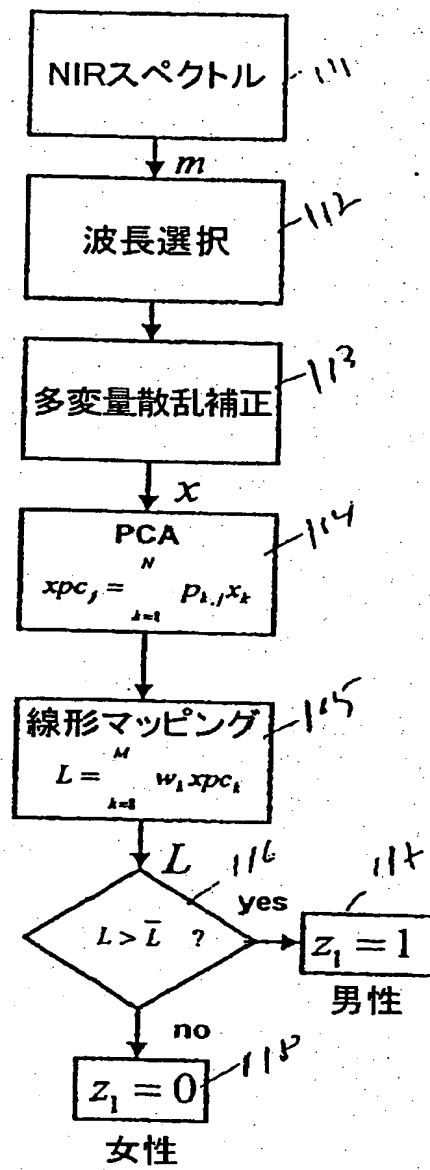


Fig. 11



【図12】

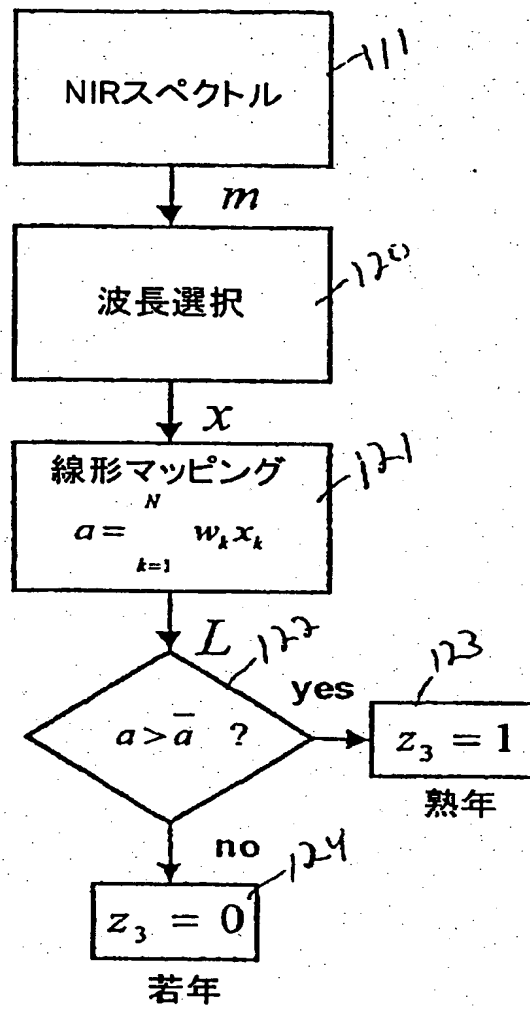


Fig. 12

【図13】

## メンバーシップ規則

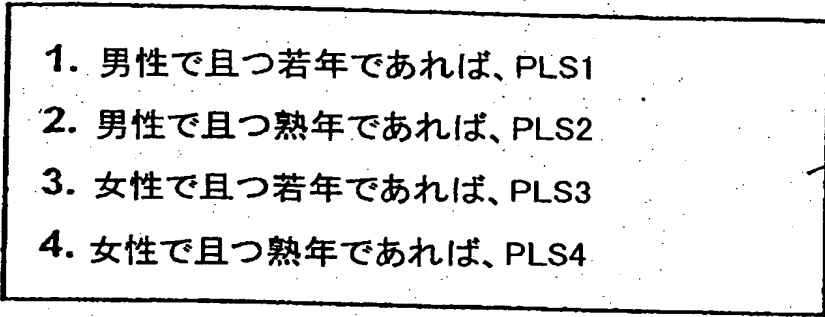
- 
1. 男性で且つ若年であれば、PLS1
  2. 男性で且つ熟年であれば、PLS2
  3. 女性で且つ若年であれば、PLS3
  4. 女性で且つ熟年であれば、PLS4

Fig. 13

【図14】

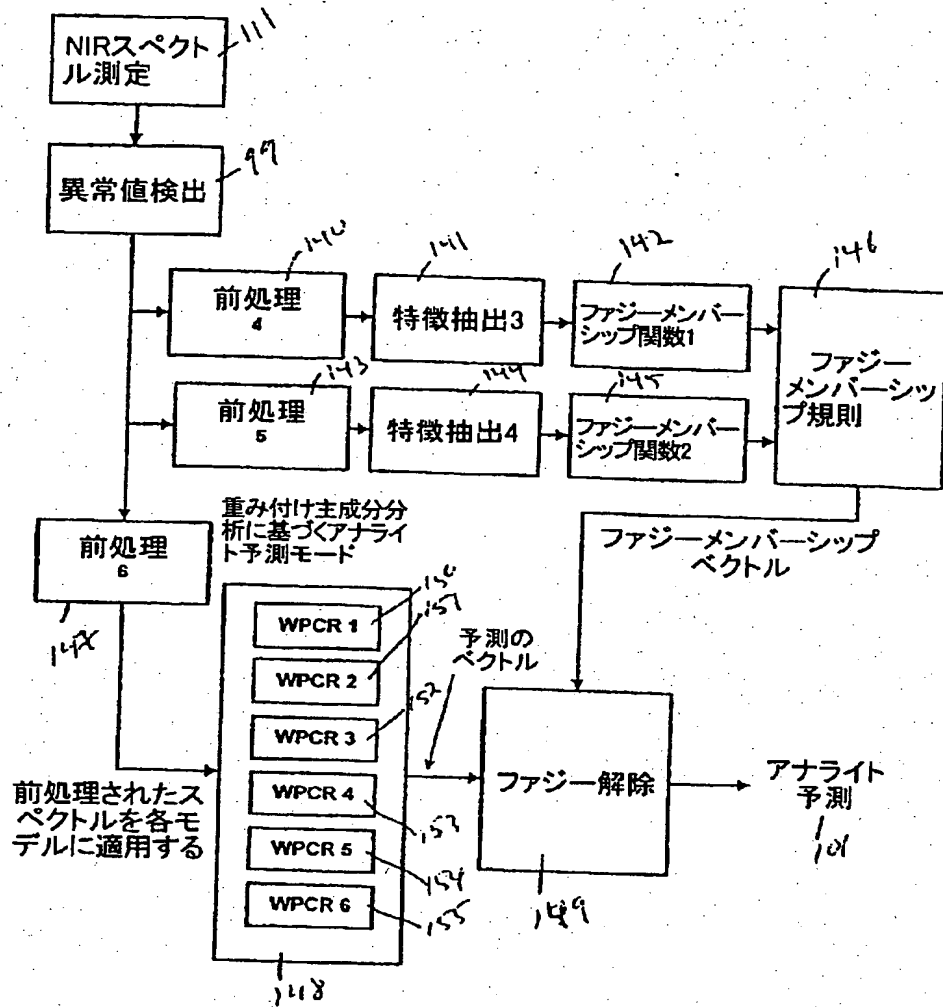


Fig. 14

【図15】

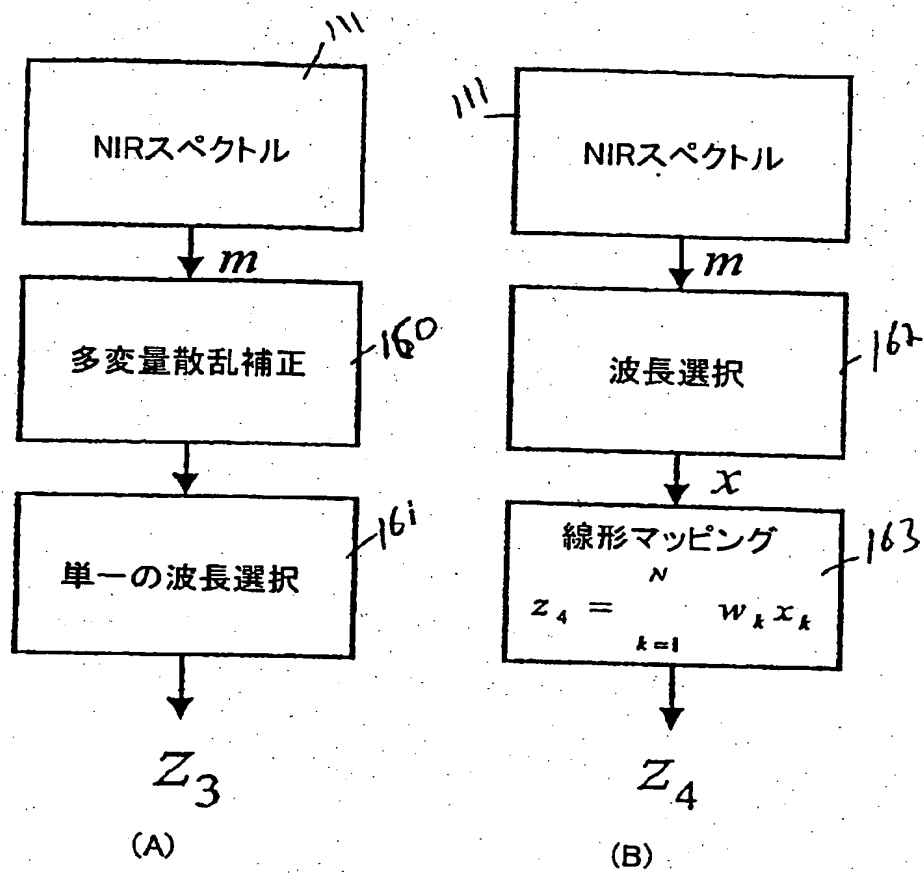


Fig. 15

【図16】

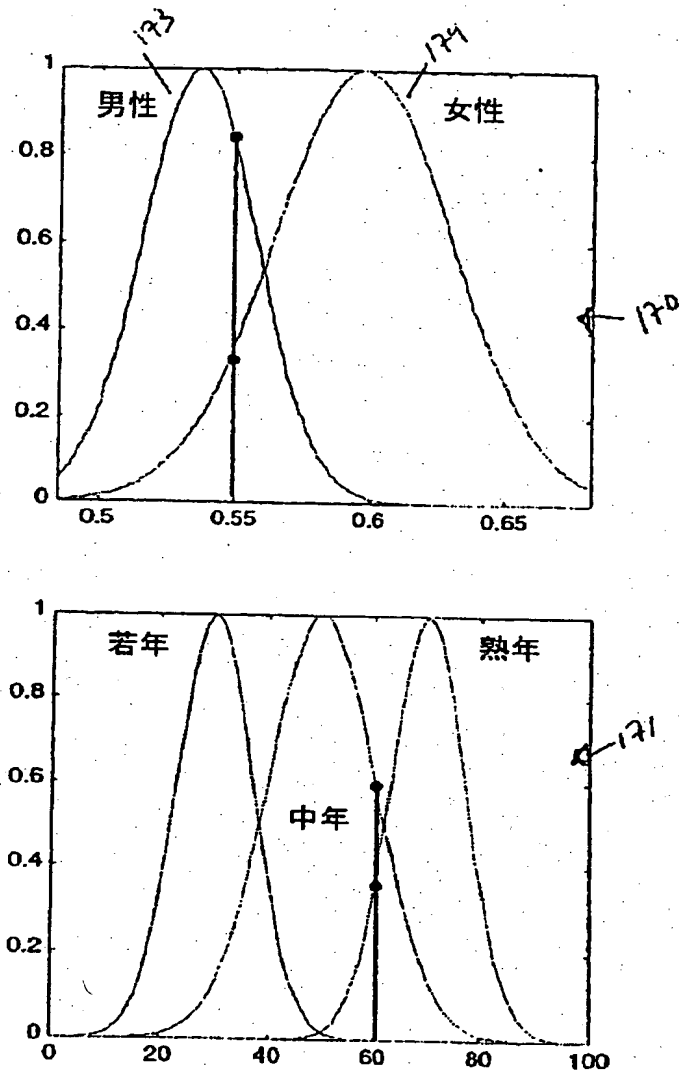


Fig. 16

【図17】

## ファジーメンバーシップ規則

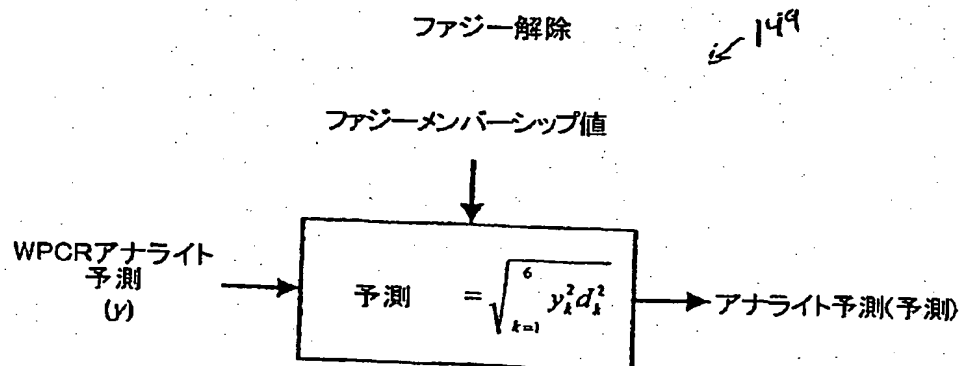
1. 男性で且つ若年であれば、WPCR1
2. 男性で且つ中年であれば、WPCR2
3. 男性で且つ塾年であれば、WPCR3
4. 女性で且つ若年であれば、WPCR4
5. 女性で且つ中年であれば、WPCR5
6. 女性で且つ塾年であれば、WPCR6

146

Fig. 17

【図18】

Fig. 18



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US 00/01378		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B5/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B 601N G06F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 28437 A (INSTRUMENTATION METRICS INC) 7 August 1997 (1997-08-07) abstract page 6, line 1 -page 7, line 24	1-50
A	WO 95 13739 A (JENOPTIK JENA GMBH ;FISCHBACHER CHRISTOPH (DE); JAGEMANN KAY UWE ( ) 26 May 1995 (1995-05-26) abstract	1-50
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 May 2000		Date of mailing of the international search report 13/06/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5016 Fabrikstrasse 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 51 551 epo nl, Fax (+31-70) 340-8016		Authorized officer Jonsson, P.O.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SCHLAGER KENNETH J ET AL: "Transcutaneous analyte measuring method (TAMM): a reflective, noninvasive, near-infrared blood chemistry analyzer" ULTRASENSITIVE INSTRUMENTATION FOR DNA SEQUENCING AND BIOCHEMICAL DIAGNOSTICS; SAN JOSE, CA, USA, vol. 2386, 1995, pages 174-184, XP000911284 Proc SPIE Int Soc Opt Eng abstract; figure 1 page 183	1-50
A	US 5 576 544 A (ROSENTHAL ROBERT D) 19 November 1996 (1996-11-19) abstract	1-50
A	US 5 435 309 A (THOMAS EDWARD V. ET AL) 25 July 1995 (1995-07-25) abstract	1-50
A	US 5 606 164 A (PRICE JOHN F. ET AL) 25 February 1997 (1997-02-25) abstract; figure 4	1-50



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. nat. Application No  
PCT/US 00/01378

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9728437 A	07-08-1997	US 6040578 A	21-03-2000
		AU 716192 B	24-02-2000
		AU 1844897 A	22-08-1997
		CA 2244121 A	07-08-1997
		CN 1214768 A	21-04-1999
		CZ 9802304 A	14-07-1999
		EP 0877925 A	18-11-1998
		HU 9901855 A	28-09-1999
		HU 9901866 A	28-09-1999
		JP 11506206 T	02-06-1999
		PL 328015 A	04-01-1999
WO 9513739 A	26-05-1995	DE 4339067 A	18-05-1995
		EP 0679064 A	02-11-1995
US 5576544 A	19-11-1996	US 5204532 A	20-04-1993
		US 5068536 A	26-11-1991
		US 5077476 A	31-12-1991
		US 5086229 A	04-02-1992
		US 5028787 A	02-07-1991
		AU 2251292 A	12-01-1993
		CA 2111868 A	23-12-1992
		EP 0590077 A	06-04-1994
		JP 6508440 T	22-09-1994
		MX 9202953 A	01-02-1993
		WO 9222804 A	23-12-1992
		AT 145988 T	15-12-1996
		AU 8238791 A	23-01-1992
		CA 2086019 A,C	28-12-1991
		DE 69123448 D	16-01-1997
		DE 69123448 T	22-05-1997
		EP 0536304 A	14-04-1993
		IE 77034 B	19-11-1997
		JP 5508336 T	25-11-1993
		NZ 238717 A	26-08-1994
		WO 9200513 A	09-01-1992
		US 5362966 A	08-11-1994
		US 5436455 A	25-07-1995
		US 5438201 A	01-08-1995
		US 5574283 A	12-11-1996
		US 5237178 A	17-08-1993
		US 5365066 A	15-11-1994
		US 5218207 A	08-06-1993
		ZA 9104977 A	29-04-1992
		AT 163844 T	15-03-1998
		AU 5042190 A	13-08-1990
		CA 2045599 A,C	20-07-1990
		DE 69032126 D	16-04-1998
		DE 69032126 T	15-10-1998
		EP 0456716 A	21-11-1991
		ES 2114860 T	16-06-1998
		JP 2191434 A	27-07-1990
		JP 5058735 B	27-08-1993
		KR 145695 B	01-08-1998
		WO 9007905 A	26-07-1990
US 5435309 A	25-07-1995	US 5857462 A	12-01-1999

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/US 00/01378

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5606164 A	25-02-1997	AU 711324 B	14-10-1999
		AU 6644896 A	05-03-1997
		CA 2228844 A	20-02-1997
		EP 0846253 A	10-06-1998
		JP 11510604 T	14-09-1999
		WO 9706418 A	20-02-1997

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2002)

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ルチティ ティモシー エル

アメリカ合衆国 アリゾナ州 85233 ギ  
ルバート ウェスト シー ヘイズ ドラ  
イヴ 1501

Fターム(参考) 2G059 AA01 AA05 AA06 BB12 BB13  
CC16 EE01 EE02 EE12 FF08  
HH01 HH06 MM01 MM02 MM03  
4B029 AA07 BB20 FA12  
4B063 QA01 QQ03 QQ68 QS36 QS39  
QX01  
4C038 KK00 KL05 KL07 KM01 KM03  
KX02

【要約の続き】

以上のキャリブレーションからの予測をファジー解除により組合せて、最終的な血液アナライト予測を生じる。